

BEITRÄGE ZUR KLINISCHEN PSYCHOLOGIE
METABOLISCH—GENETISCHEN SCHWACHSINNS

PSYCHOMETRISCHE LÄNGSSCHNITTUNTER—
SUCHUNG ZUR ERFOLGSBEURTEILUNG DER
PHENYLALANINARMEN DIÄT BEI KINDERN
MIT PHENYLKETONURIE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johannes Gutenberg—Universität
zu Mainz

Vorgelegt von
Silvia Grubel

1972
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554409_0102

BEITRÄGE ZUR KLINISCHEN PSYCHOLOGIE
METABOLISCH-GENETISCHEN SCHWACHSINNS

Psychometrische Längsschnittuntersuchung
zur Erfolgsbeurteilung der phenylalanin-
armen Diät bei Kindern mit Phenylketonurie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

Vorgelegt von
Silvia Grubel
geb. in Berlin

- 1972 -



Dekan: Prof.Dr.H.Risler
1. Berichterstatter: Prof.Dr.A.Wellek
2. Berichterstatter: Prof.Dr.G.Erdmann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.6.1972

Herrn Prof. Dr. H. Bickel gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ENTDECKUNG, DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER PHENYLKETONURIE	3
1. Historischer Überblick	3
2. Genetische Aspekte	7
3. Klinisches Bild	13
4. Der Guthrie-Test als Suchmethode	15
5. Diätetische Behandlung	20
6. Beendigung der Diättherapie	23
III. FRAGESTELLUNG	27
IV. THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND DISKUSSION DER ANGEWANDTEN TESTVERFAHREN	30
1. Entwicklungstestverfahren	31
a) Entstehung	31
b) Bühler-Hetzer Kleinkindertests	34
2. Intelligenztestverfahren	39
a) Binet-Simon Test	39
b) Kramer -Test	39
c) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder	42
3. Anwendung der Testverfahren in der psychometrischen Längsschnittuntersuchung	44
4. Durchführung der psychologischen Untersuchung	48
V. PATIENTENGUT	50

VI.	DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	52
	A. Psychometrische Ergebnisse	53
	1. Vergleich der geistigen Entwicklung diättherapierter phenylketonurischer Kinder in Gruppen nach Alter bei Diätbeginn	53
	2. Individuelle Entwicklungsabläufe diättherapierter phenylketonurischer Kinder	60
	3. Beziehung zwischen psychometrischen Werten und Lebensalter bei Diagnose der Phenylketonurie	64
	4. Geschwisteruntersuchungen	
	a) Vergleich der geistigen Entwicklung diättherapierter phenylketonurischer Kinder mit ihren gesunden Geschwistern	70
	b) Vergleich der geistigen Entwicklung von Geschwisterpaaren mit Phenylketonurie	75
	5. Biochemische Kontrolle und Effektivität der Diättherapie	80
	6. Dauer und Beendigung der Diättherapie	86
	B. Familienuntersuchungen über das Vorkommen der Phenylketonurie in der Kinderreihe	88
	C. Diskussion der Untersuchungsergebnisse	91
	D. Neue Gesichtspunkte und Ausblick	97
VII.	STATISTIK - METHODEN UND ERGEBNISSE	103
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	120
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	125
X.	ANHANG	136

Verzeichnis der Abbildungen

		<u>Seite</u>
1	Vererbungsmuster der Phenylketonurie	9
2	Klassische PKU-Familie	10
3	Filterpapier-Testkarte	16
4	Guthrie-Test zum Phenylalaninnachweis im Blut	18
5	Entwicklungsabläufe 6l phenylketonurischer Kinder in Beziehung zum Lebensalter bei Diätbeginn	54
6	Individuelle Entwicklungsabläufe bei 6l phenylketonurischen Kindern	61
7	Beziehung zwischen Initial-EQ/IQ und Lebensalter bei der Diagnose Phenylketonurie (84 Kinder unter 6 Jahren)	65
8	Initial-EQ/IQ in Relation zum Alter von 70 Kindern unter 5 Jahren bei der Diagnose Phenylketonurie aus Los Angeles	66
9	Letztgemessener EQ/IQ bei 84 phenylketonurischen Kindern	68
10	Vergleich der geistigen Entwicklung von 33 diättherapierten phenylketonurischen Kindern mit ihren gesunden Geschwistern	71
11	Vergleich der geistigen Entwicklung von 15 Geschwisterpaaren mit Phenylketonurie	76
12	Phenylalaninblutwerte diättherapierter phenylketonurischer Kinder in Gruppen unter verschiedener biochemischer Kontrolle . . (Auswertung von 1768 monatlichen Phenylalaninblutwerten bei 56 Kindern)	81
13	Beziehung der biochemischen Kontrolle zur Differenz zwischen Initial-und End/IQ gemittelt über alle Diätanfänge	83
14	Beziehung der biochemischen Kontrolle zur Differenz zwischen Initial-und End/IQ gemittelt über alle Diätanfänge > 3 Monate	84

Verzeichnis der Tabellen

	<u>Seite</u>
1 a Verteilung der diättherapierten phenylketonurischen Kinder nach Lebensalter und Geschlecht	138
1 b Verteilung der unbehandelten Phenyl- ketonuriker nach Lebensalter und Geschlecht	139
2 a 80 diätbehandelte phenylketonurische Kinder	140
2 b 8 unbehandelte Phenylketonuriker	144
3 Vergleich der geistigen Entwicklung von 61 phenylketonurischen Kindern in Gruppen nach Alter bei Diätbeginn	58
4 Vergleich der geistigen Entwicklung von 33 diättherapierten phenylketonurischen Kindern mit ihren gesunden Geschwistern	145
5 Vergleich der geistigen Entwicklung von 15 Geschwisterpaaren mit Phenylketonurie	147
6 Vorkommen von Phenylketonurie bei Ge- schwistern in 83 Familien mit insgesamt 210 Kindern	148
7 Prüfung der Übereinstimmung der beobach- teten Anzahl der phenylketonurischen Kinder mit dem auf Grund der Erbhypothese zu erwar- tenden Wert der Aufspaltungszahlen nach dem Verfahren von BERNSTEIN	149
8 Prüfung der Übereinstimmung der beobachteten Anzahl der phenylketonurischen Kinder mit dem auf Grund der Erbhypothese zu erwarten- den Wert der Aufspaltungszahlen nach der Probandenmethode von WEINBERG	150
9 Beendigung der Diättherapie bei 16 spät behandelten phenylketonurischen Kindern	151
10 Therapieerfolge bei 10 spät behandelten phenylketonurischen Kindern unter strikter biochemischer Kontrolle	152

11	Korrelation von Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenzquotienten (IQ) bei 24 Kindern mit Phenylketonurie (Rangkorrelation nach C.Spearman)	153
12	Regressionsanalyse von Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenzquotienten (IQ) bei 24 Kindern mit Phenylketonurie	155
13 a	Varianzanalyse nach R.A.Fisher, bezogen auf Initial-EQ/IQ-Werte	156
13 b	Quadratsummen für Varianzanalyse nach R.A. Fisher, Initial-EQ/IQ	157
14	Prüfung der Varianzenhomogenität nach M.S. Martlett, Initial-EQ/IQ	158
15	Prüfung der Normalverteilung der Initial-EQ/IQ in vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn	159
16	Einzelvergleiche von Gruppen nach B.J.Winer, Initial-EQ/IQ	160
17 a	Varianzanalyse nach R.A.Fisher, bezogen auf letzte EQ/IQ-Werte	161
17 b	Quadratsummen für Varianzanalyse nach R.A. Fisher, End-EQ/IQ	162
18	Prüfung der Varianzenhomogenität nach M.S. Bartlett	163
19	Prüfung der Normalverteilung der End-EQ/IQ in vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn	164
20	Einzelvergleiche von Gruppen nach B.J.Winer, End-EQ/IQ	165
21 a	Vergleich Initial-End - EQ/IQ, gemittelt über alle Diätbeginne und Diäteeinstellungen	166
21 b	Mittelwertvergleiche, Initial-End-EQ/IQ	167

22	Vergleich der Initial-EQ/IQ Gruppe III mit End-EQ/IQ Gruppe II sowie Initial-EQ/IQ Gruppe IV mit End-EQ/IQ Gruppe II	168
23	Vergleich der End-EQ/IQ von behandelten phenylketonurischen Kindern mit ihren gesunden Geschwistern	169
24	Mittelwertvergleich mit dem t-Test nach B.L. Welch	170
25	Vergleich der End-EQ/IQ von behandelten phenylketonurischen Kindern mit ihren spät behandelten phenylketonurischen Geschwistern	171
26	Dreiweg-Varianzanalyse	172
27	Dreiweg-Varianzanalyse, Mittelwerte	173
28	Dreiweg-Varianzanalyse, Gesamtergebnis	174
29	Mittelwertvergleichs Simple-Main-Effects	175

I. EINLEITUNG

Durch eine Vielzahl von biochemischen und klinischen Forschungen haben sich in den vergangenen Jahren die Kenntnisse über die Pathogenese zahlreicher Stoffwechselkrankheiten erheblich vertieft. So konnte gerade bei einer Reihe im Kindesalter auftretender Stoffwechselentgleisungen der zugrunde liegende biochemische Defekt ermittelt werden. Damit zusammenhängend wurden auch die diagnostischen Möglichkeiten erheblich erweitert und der Therapie völlig neue Wege geöffnet. Dies gilt in beispielhafter Weise für eine angeborene Stoffwechselanomalie, die PHENYLKETONURIE (= PKU).

Auf Grund der bisher vorliegenden Kenntnisse und Erfahrungen besteht kein Zweifel darüber, daß eine phenylalaninarme Diät bei frühzeitig einsetzender Behandlung die sonst mit der Phenylketonurie einhergehende progrediente Hirnschädigung zu verhüten vermag. Laufende Einstellung und Kontrolle des Phenylalaninblutspiegels gewährleistet die exakte Durchführung der Diättherapie und ermöglicht ein normales Aufwachsen der phenylketonurischen Kinder.

Die vorliegende psychometrische Längsschnittuntersuchung gibt eine zusammenfassende, auf Langzeitbeobach-

tungen basierende Wertung dieser Diättherapie und beschränkt sich dabei auf einen Teilaspekt des Therapieerfolges, der als Schwerpunkt bei der Symptomatik der Phenylketonurie angesehen werden kann, nämlich auf die geistige Entwicklung der diätbehandelten phenylketonurischen Patienten.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. H. Bickel habe ich mir die Aufgabe gestellt, an einem größeren Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg die Wirksamkeit der phenylalaninarmen Diät auf die Intelligenzentwicklung bei Kindern mit Phenylketonurie zu untersuchen.

Als geeignete Methodenkombination von psychometrischen Verfahren zur Prüfung der psychomotorischen Entwicklung und Intelligenzleistung bei Kindern kommen der Bühler-Hetzer Kleinkindertest, der Binet-Kramer Intelligenztest und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder und Erwachsene zur Anwendung.

II. ENTDECKUNG, DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER PHENYLKETONURIE

1. Historischer Überblick

Die Geschichte der Phenylketonurie reicht zurück in das Jahr 1934, in dem der norwegische Arzt und Chemiker A. Fölling erstmals über zehn imbezille Patienten berichtete, deren Urin bei Zugabe einer Eisenchloridlösung eine ungewöhnliche grüne Färbung annahm. Die reagierende Substanz konnte er in kristallisierter Form als Phenylbrenztraubensäure abheben. Dieser mit dem Ferrichlorid-Test erhobene Zufallsbefund führte zur Entdeckung des Stoffwechselsehlers. Das war 26 Jahre nach den ersten Gedanken von A.E. Garrod (1908) über angeborene Stoffwechselstörungen. - A. Fölling (1934) nannte das Syndrom "Imbezillitas phenylpyruvica", G.A. Jervis (1937) "phenylperuvic oligophrenia", L.S. Penrose (1937) "phenylketonuria". Weitere in Publikationen vorkommende Synonyma sind "Phenylbrenztraubensäureschwachsinn" und "Föllingsche Krankheit".

Die Phenylketonurie, eine angeborene Stoffwechselstörung mit Hirnläsion, kommt in allen Erdteilen bei allen Rassen vor. Über das Vorkommen des Leidens in Deutschland wurde relativ spät - erstmals vor 20 Jahren - von O. Schrappe (1949) und K. Steinborn (1951) berichtet. Die ersten systematischen Reihenuntersuchungen auf Phenylketonurie erfolgten in Heil- und Pflegeanstalten für Schwachsinnige.

Seit der Entdeckung durch A. Fölling (1934) wurden insbesondere in England und in den Vereinigten Staaten wissenschaftliche Untersuchungen über Entstehung und Eigenart dieser angeborenen Stoffwechselstörung durchgeführt und die klinischen und biochemischen Folgen in etwa 400 Arbeiten beschrieben (Hinweise auf deutschsprachige und angelsächsische Veröffentlichungen sowie auf vollständiges Schrifttum s. Bickel, H. und Cleve, H. in: Human-genetik. Ein kurz gefaßtes Handbuch. 1967, S.208 ff.).

Dennoch wurden bis zum Jahre 1952 wenig Erkenntnisse zur Vorbeugung und Heilung des Leidens gewonnen. Erst 1952 gelang es H.Bickel in England und unabhängig davon 1955 M.D.Armstrong in den USA, eine spezielle Diättherapie mit niedrigem Phenylalaningehalt zur Korrektur des Stoffwechselsehlers zu entwickeln, um die Entstehung einer Hirnläsion ganz zu vermeiden oder eine bestehende Schädigung günstig zu beeinflussen und so den Zustand des erkrankten Patienten zu bessern (Bickel, H. 1952; Armstrong, M.D. und Tyler, F.H. 1955.).

1953 und 1954 beschrieben H.Bickel und Mitarbeiter die ersten Ergebnisse dieser Behandlung mit auffallenden Besserungen der Zustandsbilder (Bickel, H., Gerrard, J., Hickmans, E.M. 1953; 1954.).

In den Jahren 1960, 1961 und 1963 berichteten H. Bickel und W. Grüter in einer Zwischenbilanz über ihre während der vergangenen Jahre gemachten Erfahrungen an diätetisch behandelten phenylketonurischen Kindern. Geistige Normalentwicklung wurde bei etwa 30 Kindern mit Behandlungsbeginn in den ersten vier Lebensmonaten festgestellt. Bei den später diätbehandelten phenylketonurischen Kindern zeigte sich mit steigendem Alter ein zunehmender Grad an irreversiblen Hirnschaden, der therapeutisch nicht mehr beeinflussbar war. Allerdings umfaßte die Beobachtungszeit erst wenige Jahre (Bickel, H. und Grüter, W. 1960, 1961; Bickel, H. 1963; Grüter, W. 1963).

Auf Grund dieser Erfahrungen wies H. Bickel auf die Notwendigkeit der Früherfassung phenylketonurischer Kinder hin:

" Diese Ergebnisse betonen die entscheidende Bedeutung, die der Prophylaxe der Hirnläsion zukommt. Alles muß getan werden, um zu einer Frühdiagnose zu gelangen, lange bevor klinische Symptome des Hirnschadens auftreten.
Die Suche nach jungen Säuglingen mit Phenylketonurie sollte in Familien beginnen, in denen die Krankheit bereits beobachtet wurde. ... Es wäre offensichtlich von großer Bedeutung, durch systematische Durchtestung aller Schwachsinnigen diese Phenylketonuriker und ihre Familien zu erfassen, um neugeborenen Geschwistern bei Befall rechtzeitig hel-

fen zu können." (Bickel, u. 1963, S. 40).

1962 faßte S.W. Wright den damaligen Stand der Bemühungen und Ergebnisse der Diättherapie wie folgt zusammen:

" Strict dietary control of phenylalanin intake can reduce blood content of this acid to non-toxic levels. Such treatment will prevent progression of the disease, produce some amelioration of the apparent brain damage and, if instituted early enough, perhaps produce a normal child ".
(Wright, S.W. 1962, S. 212).

2. Genetische Aspekte

Seit der Entdeckung durch A. Fölling (1934) konnten über 30 metabolisch-genetische Schwachsinnstypen mit verschiedenen biochemischen Untersuchungsmethoden aufgedeckt werden (s. Humangenetik. Ein kurz gefaßtes Handbuch. Bd.V/2, 1967, S.206, Tab.1).

Die Phenylketonurie ist eine der bestbekannten Formen metabolisch-genetischen Schwachsinnns. Sie ist keine seltene, meist progrediente Schwachsinnnsform und tritt schätzungsweise bei 1 von 10 000 Neugeborenen auf. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa eine Zunahme von 100 Neuerkrankungen (Bickel, H. und Bremer, H.J. 1967, S.700 ff.).

H. Bickel beschreibt die Entstehung dieser Krankheit:

" Diese autosomal rezessiv vererbte Enzymopathie beruht auf einem Defekt der Phenylalanin-Hydroxylase, wodurch es zu einem Stoffwechselblock in der Überführung von Phenylalanin zu Tyrosin kommt. Phenylalanin, Phenylbrenztraubensäure und andere Phenolsäuren sammeln sich in Blut und Urin an und führen auf eine noch nicht bekannte Weise zum Hirnschaden. Dieser beginnt im 2. Trimenon und schreitet anfangs schnell, später langsamer fort, wobei schließlich in fast allen Fällen ein schwerer Schwachsinn vom Grade der Imbezillität oder Idiotie entsteht ". (Bickel, H. 1966, S.187).

Erbbiologisch wird nach G.A. Jervis, T.A. Munro, A.Fölling, die Phenylketonurie durch ein einzelnes rezessives, autosomales Gen ohne Bevorzugung eines Geschlechtes vererbt (Jervis, G.A. 1939; Munro, T.A. 1939; Fölling, A.1945)

H.Bickel und H.J.Bremer führen hierzu aus:

"Die Erbanlage wird sowohl vom Vater als auch von der Mutter auf das Kind übertragen. Bei einem Kind mit Phenylketonurie besitzen beide Eltern je eine normale und defekte Erbanlage für den Abbau des Phenylalanins in der Leber. Da eine normale Erbanlage für den Abbau des Phenylalanins ausreicht, sind beide Eltern gesund. Kinder, die von beiden Eltern zwei oder auch nur eine normale Anlage geerbt haben, sind ebenfalls gesund. Dagegen erkranken Kinder, die von beiden Eltern die defekten Anlagen erbten, an Phenylketonurie."

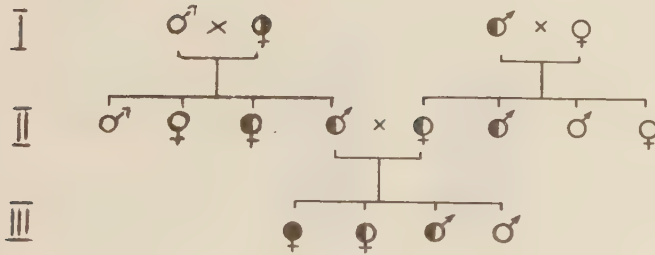
(Bickel, H. und Bremer, H.J. 1966/67, S.46).

(S. Abb.1 und 2).

Nach den letzten Reihenuntersuchungen in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland tritt die Phenylketonurie in der Gesamtpopulation schätzungsweise im Verhältnis 1:10 000 auf. In den vergangenen zehn Jahren ist der einstige Schätzwert von 1:40 000 über 1:20 000 auf 1:10 000 bis heute angestiegen und liegt möglicherweise noch höher. Da die Phenylketonurie eine relativ seltene Erbkrankheit ist, müssen zuverlässige Aussagen über die Frequenz auf

ABB. 1 :

VERERBUNGSMUSTER DER PHENYLKETONURIE



- I Heterozygote (1:50).
 II Ehe zweier Heterozygoter ($1:50 \times 1:50 = 1:2500$)
 III Phenylketonurie (1:10000).

Erläuterung:

- I Ein homozygot Gesunder mit zwei normalen Erbanlagen heiratet einen heterozygot gesunden Ehepartner mit je einer normalen und defekten Erbanlage.
- II Zwei heterozygot gesunde Eltern, von denen jeder Elternteil mit je einer normalen und defekten Erbanlage Träger des Leidens ist, sind Voraussetzung für das Auftreten des Leidens in der Reihe der Kinder nach folgendem Vererbungsmuster:
- III Ein homozygot krankes Kind mit zwei defekten Erbanlagen und manifester Phenylketonurie, zwei heterozygot gesunde Kinder mit je einer normalen und defekten Erbanlage wie die Eltern, ein homozygot gesundes Kind mit zwei normalen Erbanlagen.

ABB. 2 :

KLASSISCHE PKU - FAMILIE



(Schema nach Centerwall, W.R. und S.A. 1965, S.3)

sehr ausgedehnten Untersuchungen basieren. Derartige Reihenuntersuchungen werden z.Zt. in den USA, Kanada, England, Irland, Israel, der Schweiz, Österreich, Dänemark, und in allen Ländern der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt (Centerwall, W.R. und Siegfried A. 1965; White, B.D. 1966; Bickel, H. und Bremer, H.J. 1967; Schmid-Rüter, Edla 1971.).

Die Häufigkeit Heterozygoter in der Bevölkerung läßt sich aus der Verbreitung der Krankheit errechnen* und wird für die Phenylketonurie im Verhältnis 1:50 angenommen, d.h. ein Heterozygoter auf fünfzig Individuen, so daß bei 2500 Eheschließungen vermutlich zwei Träger des Leidens einander heiraten. Nach den Mendelschen Vererbungsgesetzen beträgt das Risiko für zwei belastete Partner 25%, ein Kind mit Phenylketonurie zu zeugen (Centerwall, W.R. und Siegfried A., 1965) (s.auch Abb.1). Die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens der Phenylketonurie und über die Zahl ihrer heterozygoten Merkmalsträger beruhen auf vorläufigen Untersuchungsergebnissen und sind noch nicht gesichert.

Die klinisch gesunden, heterozygoten Träger der Anlage können neuerdings mit Heterozygotentests durch Phenylalaninbelastung wenigstens zum Teil erkannt werden; das

* nach der Formel: $1:50 = 2 \sqrt{1:10\ 000}$

ist für Ehe- und Schwangerschaftsberatung von eugenischer Bedeutung (Jervis, G.A. 1960; Bickel, H. und Cleve, H. 1967 in: Humangenetik, S.207).

Da das phenylketonurische Kind sich heute bei frühzeitiger Diagnose und diätetischer Behandlung geistig normal entwickeln und später eine Familie gründen kann, ist mit dem Anwachsen der Verbreitung dieser Stoffwechselstörung zu rechnen. Nach Schätzung von St.W. Wright (1969) ist jedoch ein nur geringes Anwachsen der Häufigkeit der Phenylketonurie von etwa 2% im Laufe einer Generation zu erwarten unter der Voraussetzung, daß alle Fälle frühzeitig erfaßt und erfolgreich behandelt werden können.

3. Klinisches Bild

Das phenylketonurische Kind hat infolge Pigmentmangels meist eine hellere Komplexion als die gesunden Familienmitglieder: blonde Haare, blaue Augen und eine zarte, zu Ekzemen neigende Haut. Es werden jedoch auch dunkelhaarige und -äugige Patienten angetroffen. Auffällig ist der muffige, mäuseähnliche Geruch der Kranken, der von H. Bickel auf die Ausscheidung von Phenyllessigsäure durch den Schweiß zurückgeführt wird (Grüter, W. 1963, S.17).

Die körperliche Entwicklung ist häufig etwas verzögert. Bei anthropometrischen Untersuchungen wurden gelegentlich Kleinwuchs und geringe Untermaße am Hirnschädel festgestellt, und Brachycephalie mit weitem Augenabstand angegeben (Jervis, G.A. 1937, 1954; Penrose, L.S. 1949; Mautner, H. und Quinn, K.V. 1949; Schreier, K. 1957; in: Grüter, W. 1963, S.17).

Die frühkindliche psychomotorische Entwicklung verläuft deutlich verlangsamt, mit nur geringen oder keinen Fortschritten insbesondere in der Sprachentwicklung. Im Verhalten sind oft Störungen der Antriebssphäre mit Hyperaktivität, motorischer Unruhe, Bewegungsstereotypien sowie das Vorkommen inadäquater Affekte mit gesteigerter Reizbarkeit, Schreien ohne erkennbares Motiv, Aggressionsneigung und Destruktionstendenzen zu beobachten.

Nicht selten sind auch Symptome ähnlich wie bei autistischen oder schizophrenen Kindern abzuheben, die als affektive Teilnahmslosigkeit und Absperrung gegenüber der Außenwelt in Erscheinung treten. In einigen Fällen treten auch ENS-Krämpfe (= Blitz-Nick-Salaam) und Krämpfe aus dem Formenkreis der Epilepsie auf, wovon geistig schwer geschädigte Kinder weit häufiger betroffen sind als geringer geschädigte Kinder (Grüter, W., 1963, S.16-24, 46-47).

4. Der GUTHRIE-Test als Suchmethode

Der Guthrie-Test zum Phenylalanin-Nachweis im Blut wurde in den Jahren 1962/1963 in den USA von R.Guthrie und A.Susi entwickelt (Guthrie, R. und Susi, A., 1962; 1963). Nach den Ausführungen von H. Bickel ist dieser mikrobiologische Hemmtest, der die erhöhte Phenylkonzentration in einem Blutstropfen mißt, der beste Suchtest auf Phenylketonurie:

"Der Guthrie-Test eignet sich zur Routinetestung jedes Neugeborenen in der Bevölkerung auf Phenylketonurie. Die Blutentnahme sollte möglichst spät vor der Entlassung der Kinder aus der Entbindungsanstalt erfolgen, da das intakte Enzymsystem der Mutter den Phenylalaninspiegel im Blut des Kindes bis zur Geburt normal hält und ein pathologischer Anstieg erst einige Tage nach der Abnabelung erfolgt. Der Blutstropfen kann vom 4. Lebenstag an aus einem Lanzettenstich in die Ferse entnommen, auf eine spezielle Filterpapierkarte getropft und einer zentralen Untersuchungsstelle eingesandt werden."

(Bickel, H., 1966, S.187-188)

(S. Abb.3).

Aus der eingesandten Filterpapierkarte wird ein Scheibchen ausgestanzt und auf eine mit *Bacterium subtilis* beimpfte Agarplatte gelegt. Die durch einen Antimetaboliten verursachte Wachstumshemmung des Bacterium wird durch Phenylalanin in dem Blutstropfen überwunden, so daß nach Bebrütung Trü-

Abb. 3 :

FILTERPAPIER-TESTKARTE



Durchtränken Sie mindestens 3 Kreise
gleichmäßig und vollständig mit
je einem Blutstropfen.

Tropfen darf größer, nicht kleiner als Kreis
sein, auch Rückseite muß ganz durchtränkt sein.

Klinik bzw. anderer Einsender:

Name d. Kindes:

Vorname:

Geb. Datum:

Tag d. Entnahme:

Reifgeburt?

Frühgeburt?

Asphyxie?

Starker Ikterus?

Antibiotika?

Sulfonamide?

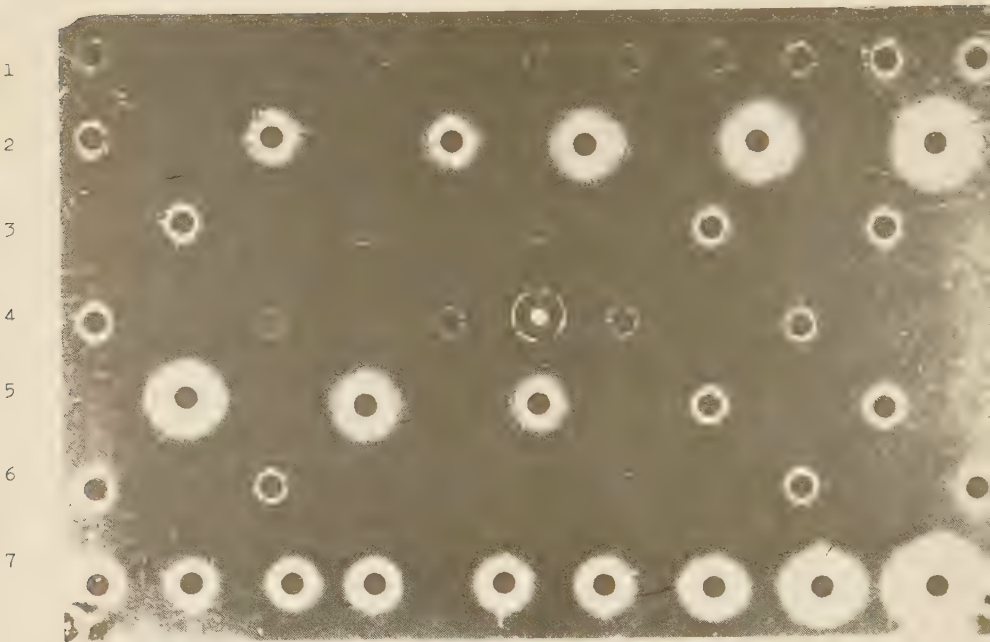
Untersuchungsstelle des Landes Baden-Württemberg für angeborene Stoffwechselstörungen,
Leiter: Professor Dr. H. Bickel, 69 Heidelberg,
Universitäts-Kinderklinik.

bungszonen entstehen, welche mit Standard-Blutproben verschiedenen Phenylalaningehaltes verglichen und je nach Größe quantitativ ausgewertet werden (s. Abb. 4).

Inzwischen werden Suchtestprogramme zur Früherkennung der Phenylketonurie bei Neugeborenen in allen Ländern der Bundesrepublik durchgeführt. Auf Veranlassung von H. Sickel wurde erstmals 1964 im Land Hessen und später 1968 im Land Baden-Württemberg mit Massensuchtestprogrammen auf Phenylketonurie begonnen. In den Bundesländern Rheinland-Pfalz und Nordrhein-Westfalen wurden 1964 und 1965 Suchtestprogramme bei Neugeborenen eingeleitet. In Berlin (West) wurde 1967, in Schleswig-Holstein 1969 und in den übrigen Ländern in den letzten Jahren hiermit begonnen.

Obwohl in Fachzeitschriften, in Pressemeldungen und im Fernsehen wiederholt auf die kostenlose Blutuntersuchung von Neugeborenen zur frühzeitigen Erkennung von Stoffwechselstörungen aufmerksam gemacht wird, kommen nach den bisherigen Erfahrungen nur bei etwa 60% der Neugeborenen routinemäßig Tests zur Früherkennung zur Anwendung. Nur in Nordrhein-Westfalen, Hamburg, Bremen und Berlin wurde erstmals im Jahre 1970 eine Beteiligung

Abb. 4 : GUTHRIE-TEST ZUM PHENYLALANIN-NACHWEIS IM BLUT



Phenylalanin-Testplatte

Reihe 7 = Standardreihe. Sie zeigt das Wachstum von *Bac. subtilis* um Blutscheibchen von 1-2-4-4-6-6-8-12-20 mg% Phenylalaningehalt. Reihe 1,3,4,6, = Blutproben normaler Neugeborener. Reihe 2 und 5 = Blutproben von PKU-Kindern unter verschiedener biochemischer Kontrolle.

(Die Abbildung einer bebrüteten Agarplatte wurde von der Untersuchungsstelle des Landes Baden-Württemberg für angeborene Stoffwechselstörungen zur Verfügung gestellt)

bis 95% erreicht.

H. Bickel hat darauf hingewiesen, daß die Erfassung möglichst aller phenylketonurischer Neugeborenen und ihre frühzeitige Behandlung nicht nur aus ethisch-ärztlichen Gründen zu fordern, sondern auch wirtschaftlich leicht zu rechtfertigen ist. Die Kosten einer Anstaltsunterbringung liegen wesentlich höher als die des Suchtestprogramms und der Behandlung von Phenylketonurikern (Bickel, H. 1963, S.41; Bickel, H. und Cleve, H. 1967, S.220.).

5. Diätetische Behandlung

Die einzig wirksame Behandlung der Phenylketonurie besteht nach H. Bickel in der Darreichung einer phenylalaninarmen, im übrigen aber vollwertigen Kost. Ihr Haupteiweißanteil wird durch ein phenylalaninarmes Kaseinhydrolysat gedeckt, von dem heute verschiedene Präparate im Handel erhältlich sind: Albumaid, Cymogran, Lofenalac, Lophemilk, Phenyltol, Aminogran.

Den ausführlichen Anleitungen zur Behandlung der Phenylketonurie von H. Bickel und H.J.Bremer(1967)folgend,darf ein Kind mit PKU mit seiner täglichen Nahrung nur eine solche Phenylalaninmenge aufnehmen, die den Blut- und Gewebespiegel in bestimmten Grenzen hält. Wird zu viel Phenylalanin mit der Nahrung aufgenommen, so steigt der Blutspiegel an, und es kann zu einer Gehirnschädigung kommen. Wird zu wenig Phenylalanin zugeführt, treten Erbrechen, Nahrungsverweigerung und nach längerer Dauer Wachstumsstörungen und Knochenveränderungen auf. Es müssen daher regelmäßige Kontrollen des Phenylalaningehaltes im Blut durchgeführt werden, die bei einem diätetisch gut eingestellten Kind etwa alle vier Wochen erfolgen.

Die Ersteinstellung der Diät und die Gewöhnung an ihren Geschmack geschieht am zweckmäßigsten während eines mehr-

wöchigen Klinikaufenthaltes. Der Arzt, der das Kind betreut, beachtet bei der Einstellung der Diät zahlreiche Gesichtspunkte. Er ermittelt den notwendigen Phenylalaninbedarf, legt die dem Alter und Körpergewicht entsprechende Kalorienmenge fest und errechnet den erforderlichen Gehalt der Kost an Eiweiß, Fett und Kohlehydraten. Die Phenylalaninblutwerte sollten zwischen 1-2 mg/100 ml, maximal 4 mg/100 ml liegen. Am Tage der Entlassung werden den Eltern, die bereits vorher über die Art der Erkrankung, deren Behandlung und Kontrolle genau unterrichtet wurden, die Zubereitung und Verabreichung der Diät praktisch vorgeführt und die entsprechenden Diätanweisungen überreicht.

Die weiteren Kontrollen übernehmen Eltern, Hausarzt und Klinik gemeinsam. In monatlichen Abständen werden von den Eltern Blutproben in Form des Guthrie-Tests eingesandt und bei unbefriedigenden Phenylalaninblutwerten Diätkorrekturen schriftlich empfohlen. H. Bickel führt hierzu aus:

"Die diätetische Einstellung einer PKU und die laufende Überwachung ohne die Möglichkeit regelmäßiger Phenylalaninbestimmungen im Blut sind heute nicht mehr zu verantworten".

(Bickel, H. und Bremer, H.J. 1966/67, S.13).

Beim Säugling werden in Abständen von zwei bis drei Monaten, später von vier bis sechs Monaten, ambulante eintägige

Kontrolluntersuchungen in der Klinik vorgenommen, in der eine allgemeine pädiatrische Untersuchung, eine Blut- und Urinanalyse auf Phenylalanin und andere Aminosäuren sowie eine psychometrische, fachneurologische und elektroenzephalographische Untersuchung durchgeführt werden.

6. Ergebnisse der Diättherapie

Wie lange nach der erforderlichen Dauer einer strengen phenylalaninarmen Ernährung bzw. nach der Beendigung der Diättherapie kann bis heute noch nicht endgültig beantwortet werden. In der zu diesem Thema bisher vorliegenden Literatur sind unterschiedliche Meinungen vertreten:

Von W. Grüter wird die Notwendigkeit der Behandlung bis zur Pubertät diskutiert. Verlaufsuntersuchungen an unbehandelten Patienten führten zu der Annahme, daß die im Anfang progrediente Hirnleistungsstörung mit zunehmender Hirnreifung bis zum 14. Lebensjahr dann in eine stationäre Phase ohne weiteren Intelligenzabbau übergeht (Grüter., W., 1963, S. 52,71,72,105).

Aus den USA teilte R. Koch mit, daß er auf Grund eigener Erfahrungen bisher k e i n e n der unter Diättherapie stehenden Patienten abgesetzt habe, da selbst die Beendigung einer nur mäßig eingehaltenen phenylalaninarmen Diät für ihn eine noch offene Frage sei. Möglicherweise sei eine diätetische Behandlung während des ganzen Lebens erforderlich (Koch, R., 1966, S.123,125).

Koch H. Dietel und H.J. Bremer wird die Fortführung der

diätetischen Behandlung bei geistig normalen oder nur mäßig retardierten Patienten bis zum achten bzw. zehnten Lebensjahr für erforderlich gehalten und dann der Versuch mit einer eiweißarmen Normalkost unter ärztlicher Kontrolle empfohlen. H. Bickel hält es vorläufig für vertretbar:

" ... die Diät zwischen dem achten und zehnten Lebensjahr zu beenden und auf eine Normalkost mit einem Eiweißgehalt von etwa 1 g/kg/Tag überzugehen. Weitere psychometrische und elektroenzephalographische Kontrollen in halbjährlichen Abständen sollten aber sicherstellen, daß Verschlechterungen durch den Übergang auf Normalkost nicht ausgelöst werden. Bei schwergeschädigten Patienten ohne nennenswerte Therapiegewinne ist auch ein wesentlich früherer Termin zur Beendigung der Diät gerechtfertigt." (Bickel, H. und Bremer, H.J. 1967, S.24).

Im Gegensatz zu diesen Empfehlung stehen Meinungen anderer Autoren. M.D. Armstrong und Mitarbeiter berichten über eine weitere befriedigende Entwicklung auch nach Absetzen der Diät im Alter von zwei bis drei Jahren in drei Einzelfällen (Armstrong, M.D. und Mitarb. 1957 in: Grüter, W. 1963, S.101).

P.R.Vandeman berichtete über die Beendigung der Diättherapie im Alter von drei bis vier Jahren bei drei

Patienten, die seit dem frühen Säuglingsalter behandelt worden waren, ohne daß sich nachteilige Folgen nach Abbruch der Therapie für die weitere Entwicklung gezeigt hätten (Vandeman, P.R. 1963, S.492).

R. Koch widersprach in einem Brief an P.R.Vandeman einer Beendigung der Diättherapie in so frühen Lebensjahren auf Grund eigener Erfahrungen und wies darauf hin, daß ein unter der Diät erreichter Intelligenzquotient für den Abbruch der Therapie nicht maßgeblich sein dürfe (Koch, R. 1964, S.537).

Weitere Mitteilungen anderer Autoren über Beendigung der Diättherapie im Alter von drei bis neun Jahren bei Patienten, die vor dem vierten Lebensmonat behandelt worden sind, liegen in 14 Einzelfällen vor. Nach Abbruch der Diättherapie konnte in den folgenden Jahren keine wesentliche Verschlechterung des unter der Behandlung erreichten normalen oder subnormalen geistigen Entwicklungsstandes festgestellt werden. (Berman, P.W. und Mitarbeiter 1966; Hackney, I.M. und Mitarbeiter 1968; Horner, F.A. und Mitarbeiter 1962; Hsia, D.Y.Y. 1966; Hudson, F.P. 1967.).

Die bisherigen Beobachtungszeiten sind für eine zuverlässige Beurteilung des weiteren Entwicklungsverlaufs nach

Abbruch der Diättherapie jedoch noch zu kurz. Zur Vorsicht mahnen einerseits zahlreiche Berichte über Rückfälle bei zu frühzeitig erlaubter Normalkost und andererseits vereinzelte Berichte über begrenzte Besserungen unter der Diät auch noch nach dem vierten bis zehnten Lebensjahr (Ashley, C.G. 1962, Bruhl, H.H. und Mitarbeiter 1964 in: Bickel, H. und Bremer, H.J. 1967, S. 24; Gräter, W. 1963, S. 100; Grüttner, R. und Mitarbeiter 1971, S.277.).

Zur Klärung der wichtigen Entscheidung über den Zeitpunkt der Beendigung der Diättherapie sind noch weitere langfristige klinische Beobachtungen und psychometrische Untersuchungen erforderlich.

111. FRAGESTELLUNG

Mit der vorliegenden Untersuchung soll ein Beitrag zur klinischen Diagnostik und Behandlung metabolisch-genetischen Schwachsinn am Beispiel der Stoffwechselkrankheit Phenylketonurie geleistet werden. Da bei der Phenylketonurie die Letalität im Säuglingsalter gering ist, können an heranwachsenden phenylketonurischen Kindern psychometrische Verlaufsuntersuchungen über die Intelligenzentwicklung durchgeführt werden.

In den Veröffentlichungen der vergangenen Jahre stand die Frage nach der Progredienz der Hirnleistungsstörung und ihrer Beeinflussbarkeit durch die Diättherapie im Vordergrund. Über die klinische Wirkung der diätetischen Behandlung liegen kasuistische Beschreibungen von etwa 100 Patienten aus verschiedenen Ländern vor. Nur in etwa der Hälfte der Fälle finden sich jedoch genügende psychometrische Untersuchungen über die Intelligenzentwicklung der Patienten (Knox, W.E. 1960; Bickel, H. und Grüter, W. 1960, 1961; Grüter, W. 1963; in: Humangenetik, Bd.V/2, 1967 S. 219.).

Eine zusammenfassende kritische Bewertung der Diätbehandlung und ihrer möglichen Therapieerfolgesowie der Effektivität der biochemischen Kontrolle auf der Basis einer psychometrischen Längsschnittuntersuchung an einem größeren Patientengut stand im deutschen Sprachraum bisher noch aus.

Die noch offenen Fragen nach der Progredienz der Hirnleistungsstörung und deren Beeinflußbarkeit durch die Diättherapie gaben den Anlaß, dieses Thema aufzugreifen und in einem neuen Ansatz gezielt zu bearbeiten. Die Voraussetzungen hierfür sind gegeben, da in der Universitätskinderklinik Heidelberg etwa 100 Kinder mit Phenylketonurie fortlaufend betreut und mehrmals im Jahr ambulant zu klinischen Kontrolluntersuchungen vorgestellt werden. In Ergänzung zur pädiatrischen Untersuchung erfolgen am gleichen Tage psychometrische Untersuchungen über die Intelligenzentwicklung dieser Patienten.

Da die Phenylketonurie u n b e h a n d e l t fast immer zu hochgradigem Schwachsinn führt, liegt der diagnostische Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung in der Frage nach der geistigen Entwicklung d i ä t t h e r a - p i e r t e r phenylketonurischer Kinder. In dem uns zur Verfügung stehenden Patientengut sind Kinder verschiedener Altersstufen vertreten, bei denen die Diättherapie in verschiedenen Lebensaltern begonnen wurde.

Nach Hinweisen aus der Literatur und eigenen psychometrischen Untersuchungen interessieren insbesondere folgende spezielle Fragestellungen, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind:

- .- Beginn der Diättherapie und Behandlungserfolg,
- Auswirkung der Diättherapie auf die Intelligenz-
entwicklung bei Frühbehandlung,
- Auswirkung der Diättherapie auf die Intelligenz-
entwicklung bei Spätbehandlung,
- Vergleich des Intelligenzniveaus von diättherapier-
ten Phenylketonurikern mit dem Intelligenzniveau
ihrer gesunden Geschwister,
- Vergleich der Intelligenzentwicklung von früh
behandelten Phenylketonurikern mit der Intelligenz-
entwicklung ihrer spät behandelten und unbehandel-
ten phenylketonurischen Geschwister,
- Effektivität der Qualität der biochemischen Kontrolle,
- Dauer und Beendigung der Diättherapie.

IV. THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND DISKUSSION DER ANGEWANDTEN TESTVERFAHREN

Die nachstehenden Ausführungen über theoretische Grundlagen der in dieser Untersuchung angewandten Entwicklungstestverfahren und Intelligenztests folgen in den wesentlichen Gesichtspunkten den Beiträgen der Autoren Ch. Bühler und H. Hetzer (1932; 1961), H. Hetzer (1954), R. Meili (1961), G. Reinert (1964), J. Kramer (1965).

(Vgl. Bühler, Charlotte und Hetzer, Hildegard: Kleinkindertests 1932, S.1-19, 155-166; 1961³ S.1-87; Hetzer, Hildegard: Entwicklungstestverfahren 1954², S.9-10; Meili, R.: Lehrbuch der Psychologischen Diagnostik 1961⁴ S.62-87; Reinert, G.: in Handbuch der Psychologie Bd.VI 1964 S.280-351; Kramer, Josefina: Intelligenztest 1965³ S.85-104.).

1. Entwicklungstestverfahren

a) Entstehung

A. Binet und Th. Simon (1905) sind mit ihrem gestaffelten Intelligenztestsyst^{em} die Begründer der Entwicklungstests. Sie gingen von dem Gedanken aus, das Lebensalter der Kinder zur Grundlage der Erfassung ihres Intelligenzniveaus zu machen und aus dem Unterschied des Intelligenzniveaus gleichaltriger Kinder den Entwicklungsunterschied zu ermitteln.

Sie beabsichtigten mit ihrer "échelle métrique de l'intelligence" das Intelligenzniveau eines Kindes durch Vergleich mit der altersgemäßen Entwicklungsnorm festzustellen. Aus dem Vergleich der Intelligenzleistungen entwickelte A. Binet seinen Begriff des "Intelligenzalters".

W. Stern (1912) brachte mit seinem Vorschlag, Intelligenzalter und Lebensalter zur Bestimmung des "Intelligenzquotienten" (= IQ) ins Verhältnis zu setzen, das Werk von A. Binet in Deutschland zu einem systematischen Abschluß. Dieses Staffelsystem erfuhr weltweite Verbreitung, nachdem es von verschiedenen Bearbeitern den jeweiligen Landesverhältnissen angepaßt worden war. Nach einer Umfrage der UNESCO im Jahre 1948 wurde der Test von 22 Ländern in Originalform oder in Übersetzung oder Umarbeitung angewendet. (vgl. Kramer, J. 1965³ S.78 ff.).

Von A. Binet (1909) erfolgte auch die Anregung, die Intelligenz von Kleinstkindern zu messen, was später zur Entwicklung der "Babytests" führte.

E. Meumann (1913) wandte A. Binet gegenüber ein, daß bei Intelligenzprüfungen der Anteil von Begabungs-, Entwicklungs- und Milieueinflüssen beachtet werden müsse. Er schlug drei Arten von Intelligenzprüfungen vor: Entwicklungstest, Begabungstest, Umgebungstest. Wenn E. Meumann sein Vorhaben auch nicht realisieren konnte, so ist es doch sein Verdienst, den Begriff "Entwicklungstest" geprägt zu haben.

Bereits vor dem Erscheinen der Entwicklungstests für Kleinstkinder von A. Gesell (1925), Charlotte Bühler und Hildegard Hetzer (1932), wurde von einer Reihe anderer Autoren der Versuch unternommen, die Binet-Simon-Skala auf das Gesamtverhalten und die Erfassung nicht intellektueller Aktivitäten bei ganz jungen Kindern und Säuglingen zu erweitern (Cruchet, R. 1911; Kuhlmann, F. 1912; Izard et Simon, Th. 1916; Heubner, O. 1919; Schwab, G. 1924). Hatte A. Binet das Intelligenzniveau eines Kindes durch Vergleich mit der altersgemäßen Entwicklungsnorm festzustellen versucht, so beabsichtigten diese Autoren, das allgemeine bzw. das spezielle Entwicklungsniveau des Gesamtverhaltens und bestimmter Verhaltensbereiche durch Vergleich mit der normalen Altersentwicklung zu ermitteln.

In den 20er Jahren wurden unter dem Einfluß der Ganzheitspsychologie und der Persönlichkeitsforschung an vielen Psychologischen Instituten Deutschlands, vor allem in Leipzig von den Schülern W. Wundts und F. Kruegers (Volckelt, H.; Klemm, O.; Rüssel, A.; Rudert, J.; Sander, F.; Wellek., A.), dann in Hamburg (Stern, W.; Werner, H.) und in Österreich von der Wiener kinderpsychologischen Schule (Bühler, Charlotte; Bühler, K.; Hetzer, Hildegard; u.a.) neue Ergebnisse der Kinderpsychologie erarbeitet. Für die Entwicklungspsychologie ergaben sich hierdurch entscheidend neue Aspekte. Die neuen ganzheitlichen psychologischen Auffassungen, insbesondere die Phasenlehre der kindlichen Entwicklung, bildeten erst die Voraussetzungen für den Ausbau eines Verfahrens zur testmäßigen Erfassung von phasenspezifischen Entwicklungsstrukturen.

In den USA brachte A. Gesell (1925) sein Verfahren "Gesell Development Schedules" für eine allgemeine Entwicklungsdiagnose zur Anwendung bei Säuglingen und Vorschulkindern heraus. Hierbei wurde keine psychometrische Exaktheit angestrebt und der Reifezustand des gesamten kindlichen Verhaltens auf Grund von Schätzungen beschrieben, die auf klinischer Erfahrung beruhten. Auf Basis dieser Schätzungen konnte ein Entwicklungs-

quotient (=EQ) als grober Annäherungswert für die Gesamtreife ermittelt werden.

b) Bühler-Hetzer Kleinkindertests

In Anlehnung an den Entwicklungstest von A. Gesell wurde Ende der 20er Jahre von einer Gruppe Wiener Psychologen unter der theoretischen Führung von Charlotte Bühler und der praktischen Anleitung von Hildegard Hetzer mit dem Aufbau eines ähnlichen aber präziseren entwicklungsdiagnostischen Verfahrens begonnen, das als "Kleinkindertests" und Entwicklungstest (1932) für das 1. bis 6. Lebensjahr vorgelegt wurde und später von Hildegard Hetzer zu "Entwicklungstestreihen für das Schulalter" (1962) für das 7. bis 13. Lebensjahr erweitert worden ist.

Über die prinzipielle Zielsetzung der "Wiener Entwicklungstestreihen" (=WETR) haben sich die Autorinnen klar geäußert: Die WETR ermöglichen Aussagen über den allgemeinen individuellen Entwicklungsstand (Gesamtentwicklungshöhe), die individuelle Entwicklungsstruktur (Entwicklungshöhe der einzelnen Funktionen) und über Ursachen von Entwicklungsrückständen und -vorsprüngen des kindlichen Individuums.

Bei dem für die WETR spezifischem Entwicklungsbegriff wird alters- bzw. entwicklungstypisches Verhalten mit

reifetypischem Verhalten gleichgesetzt. Unter entwicklungstypischem Verhalten verstehen Ch. Bühler und H. Hetzer (1932) alterscharakteristische Verhaltensweisen. Alterscharakteristisch fassen sie im Sinne statistischer Häufigkeit, nicht situations- oder milieubedingt, auf. Die Autorinnen sind jedoch nicht der Meinung, von Individual- und Umweltfaktoren ganz unabhängige Testergebnisse zu erhalten.

Das Ergebnis der Testprüfungen sollte nach Möglichkeit ein präzises, auch quantitativ ausdrückbares und vergleichbares sein. So mußten sie zunächst einmal festlegen, w a s innerhalb der Komplexität kindlichen Verhaltens als entwicklungsrelevant anzusehen ist. In Beobachtungsreihen und Feldstudien wurde das Inventar des kindlichen Verhaltens auf jeder Altersstufe beschrieben. Ch. Bühler fand "aufgrund der experimentellen Erfahrung, der allgemeinen Dauerbeobachtungen und anschließender Überlegungen" für die Beschreibung des kindlichen Entwicklungsstandes sechs wesentliche Ordnungskategorien, die sie "fundamentale Grundtatsachen", "Grundrichtungen menschlichen Verhaltens" oder "Dimensionen" nannte (Bühler, Ch. und Hetzer, H. 1932, S. 9).

Diese sechs Kategorien, die jeweils in jeder Testreihe zu erfassen versucht werden, sind: (1) Sinnesreizbarkeit = Sinnliche Rezeption; (2) Spontane Bewegungstätigkeit einschl. Körperbeherrschung = Körperbewegung; (3) Kontakt mit anderen Menschen einschl. Verbalkontakt = Soziales; (4) Veränderbarkeit des Verhaltens durch Erfahrung (Gedächtnis) und Nachahmungsleistungen = Lernen; (5) Veränderung der Umwelt durch Betätigung = Materialbeherrschung; (6) Schöpferisches Setzen und Verfolgen von Zielen = Geistige Produktion.

Die theoretische Konzeption war die Vorstellung des Entwicklungsverlaufes als "Stufenfolge geschlossener Aufbausysteme" (Bühler, Ch. 1928). Mit jeder Testreihe sollte eine Entwicklungsstufe (=Altersstufe) als ein Ganzes in ihren wesentlichen Entwicklungsmerkmalen erfaßt werden. Die Altersabgrenzung von einer Testreihe zur anderen ist nach den Angaben der Autorinnen empirisch gefunden worden. Hierbei lag (wie bei A. Binet) die Annahme zu Grunde, daß am Ende einer Altersstufe vom "Normalkind" alle Aufgaben gelöst werden können und der Lernfortschritt gleichmäßig geschehe. Diese Annahme ermöglichte erst die Quantifizierung des Entwicklungsstandes: Analog A. Binet (1908) werden das Entwicklungsalter (=EA) und, dem Vorschlag von W.Stern

(1912) analog, unter Einbeziehung des Lebensalters ($=\bar{A}$) der Entwicklungsquotient ($=EQ$) ermittelt. So setzten Ch. Bühler und H. Hetzer an die Stelle der vorher von A. Binet verwendeten Maße des "Intelligenzalters" und des "Intelligenzquotienten" die umfassenderen Begriffe "Entwicklungsalter" und "Entwicklungsquotient". Das Ergebnis der Testprüfung ist im Entwicklungsquotienten faßbar, dessen mittlerer Wert 100 (Streuung 84 - 116; $s = \pm 16$) der Norm entspricht.

Eine ausführliche theoretische Begründung dieses Systems von Kategorien ist bisher noch nicht erfolgt. Die Zuordnung der Aufgaben zu den Dimensionen (Augenschein-Zuordnung von Ch. Bühler und H. Hetzer) ist vielfach kritisiert worden. Eine faktorenanalytische Überprüfung der Kleinkindertests durch P.R. Hofstätter (1939) hat mit 50,1 die Zuordnung der Aufgaben zu den Dimensionen bestätigt, jedoch auch Unstimmigkeiten nachweisen können. Von der Autorin Ch. Bühler wurde eine Revision der Kleinkindertests in Aussicht gestellt, die abzuwarten bleibt. (vgl. H.Hetzer 1954²).

G. Reinert (1964) führt zur Reliabilität und Validität der Bühler-Hetzer Kleinkindertests ($=BHKT$) aus, daß die bisher vorliegenden Informationen bezüglich Reliabilität und prognostischer Validität der BHKT zwar nicht sehr zuverlässig seien, im großen und ganzen aber mit den entsprechen-

den Werten übereinstimmen, die von einer ganzen Reihe anderer Autoren in den USA bei Kinder-Intelligenztests für diese frühen Altersstufen gefunden worden sind (Linfert, H.E. und Hierholzer, H.M. 1928; Bayley, N. 1933; Fillmore, E.A. 1936). G.Reinert vertritt die Auffassung, daß es um Aussagesicherheit und Voraussagewert der BIHKT ähnlich bestellt sei wie bei den für dieselben Altersstufen entwickelten Entwicklungstests der Intelligenz.

Obwohl die Entwicklung des Verfahrens noch keinesfalls als abgeschlossen anzusehen ist, haben die WETR im deutschen Sprachraum weite Verbreitung gefunden und werden in Kinderkliniken, Erziehungsberatungsstellen u.a. Institutionen angewandt. Vor allem für den Pädiater ist es wichtig, den Entwicklungsstand im Säuglings- und frühem Kleinkindalter möglichst annähernd objektiv bestimmen zu können, da eine Kinderdiagnose ohne Entwicklungsdiagnose oft nicht möglich ist.

Ein neuer Entwicklungstest für Säuglinge, der den Kleinkindertest von Bühler-Hetzer ablösen soll, ist von der Forschungsstelle für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin an der Universität München erarbeitet worden. In den nächsten zwei Jahren sollen etwa 400 gesunde Säuglinge allmonatlich auf ihren Entwicklungsstand hin überprüft werden. Dieser Test soll objektiviert und standardisiert werden.

2. Intelligenztestverfahren

a) Binet-Simon-Test

Der Binet-Simon-Test (1905) wurde von den Autoren in den Jahren 1908 und 1911 erweitert und verbessert. 1911 wurde der Test auch in Deutschland bekannt (Meumann, E.; Chotzen, F.). Revisionen des Binet-Simon-Tests für deutsche Verhältnisse stammen von O. Bobertag (1914), E. Hylla (1915), Irmgard Norden (1953, das nach dem Binet-Bobertag-Verfahren entwickelte sogenannte "Binetarium") und Josefina Kramer (1954) sowie von H.-R. Lückert (1957) in Anlehnung an die von L.M. Terman und M.A. Merrill 1937 in den USA durchgeführte zweite Stanford-Revision des Binet-Tests.

In den verschiedenen Revisionen wurde versucht, die Aufgaben von Milieueinflüssen unabhängiger zu machen, die sprachlichen Anforderungen zu reduzieren und das anschauliche Moment stärker zu betonen. Ferner wurde darauf geachtet, daß in den verschiedenen Altersstufen die verschiedenen Aspekte der Intelligenz ungefähr gleichmäßig beansprucht werden.

b) Kramer - Test

Die von Josefina Kramer (1954) veröffentlichte Revision des Binet-Simon-Tests hat sich als wertvoll erwiesen und weite Verbreitung gefunden. In der Umarbeitung wurden einige Binet-Aufgaben, die zu milieuabhängig waren, abgeändert

bzw. ausgeschaltet, andere auf eine niedrigere oder höhere Altersstufe verlegt und neue Aufgaben hinzugefügt. Jede Altersstufe soll ein typisches, für sich geschlossenes Bild ergeben. Die Steigerung des Schwierigkeitsgrades der Aufgaben erfolgte nicht nur von einer Jahresstufe zur anderen wie bei A. Binet, sondern auch innerhalb der Jahresstufen, um einen kontinuierlichen Übergang von einer Jahresstufe zur anderen zu erreichen.

Die Art der Aufgaben richtet sich nach der psychischen Entwicklung auf den verschiedenen Altersstufen. Insbesondere die Anzahl der Testaufgaben für das Kleinkindalter von 3 bis 5 Jahren sind mit je zehn Aufgaben je Altersstufe vermehrt worden: Es fehlten z.B. einige nichtsprachliche Aufgaben, Aufgaben zur Erfassung des Zahl- und Mengenbegriffs, Aufgaben zur Prüfung der graphomotorischen Fähigkeiten. Bei der Auswahl der Aufgaben für das Kleinkind wurden die geringe Ausdauer und Konzentrationsfähigkeit jüngerer Kinder berücksichtigt. Mehr als bisher wurde auch Wert auf die Erfassung der praktischen Intelligenz durch Einfügung konkreter, praktischer, lebensnaher Aufgaben gelegt, da dieser Test auch zur Prüfung von Kindern mit Sprachstörungen und Schulschwierigkeiten sowie zur Erfassung der Schulreife dienen soll. - Bei der praktischen Durchführung des Kramer-Tests trägt die Handlichkeit des Materials sowie

die genaue Beschreibung der Aufgabenstellung zur Vermeidung von Fehllösungen infolge Nichtverstehens der Aufgaben bei. Das erweiterte und verfeinerte Auswertungsschema verringert Fehlbewertungen. Der ermittelte Intelligenzquotient (= IQ), dessen mittlerer Wert 100 (Streuung 85 - 115) der Norm entspricht, ist in der Bearbeitung von J. Kramer Ausdruck der allgemeinen Leistungsfähigkeit, unabhängig von der Art der Begabung.

Der Kramer-Test, ein Verfahren zur Prüfung der Intelligenz für das 3. bis 15. Lebensjahr, ist an einer großen Zahl von Versuchspersonen (2600) ausprobiert worden, die sich annähernd gleichmäßig auf alle Altersstufen verteilen. Die von J. Kramer mitgeteilten Eichungsergebnisse sind in Verteilungskurven dargestellt, die der Gaußschen Verteilung entsprechen und die Eignung der Testserie bestätigen (vgl. Kramer, J. 1965, S.100-101). Die Validität des Tests mit der Korrelation zur Lehrerbeurteilung wird mit $r = .70$ angegeben. Die Korrelation zum Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK) ergab sehr gute Übereinstimmungen: $r = .90$ mit dem Gesamtergebnis, $r = .832$ mit dem Verbalteil und $r = .78$ mit dem Handlungsteil (vgl. Meili, R. 1961⁴, S.65).

c) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder

Im Jahre 1939 hat D. Wechsler (USA) einen neuen individuellen Intelligenztest für Erwachsene veröffentlicht, ein kombiniertes und standardisiertes Verfahren, das neben dem allgemeinen Intelligenzniveau auch eine große Reihe von Funktionen erfaßt. Die erste Form dieses Intelligenztests mit dem Namen "Wechsler-Bellevue-Scale" wurde umgearbeitet (1955) und wird jetzt als "Wechsler Adult Intelligence Scale" (WAIS) bezeichnet. Seit 1955 gibt es auch eine deutsche Ausgabe in der Bearbeitung von C. Bondy und Mitarbeiter mit der Bezeichnung "Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene" (HAWIE).

D. Wechsler hat nach dem Intelligenztest für Erwachsene auch eine Sonderform für Kinder mit dem Namen "Wechsler-Intelligence Scale for Children" (WISC) erarbeitet (1949), die von F.P. Hardesty und H.J. Priester (1956) in deutscher Bearbeitung unter dem Namen "Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder" (HAWIK) herausgegeben worden ist. Beide Testsysteme für Kinder und Erwachsene von D. Wechsler werden inzwischen international verwendet.

Der WISC, in deutscher Bearbeitung HAWIK, unterscheidet sich von anderen individuellen Intelligenzprüfungen für Kinder vor allem in folgenden Punkten: Er ist kein Altersstufentest und es wird kein Intelligenzalter berechnet.

D. Wechsler gab den Begriff des Intelligenzalters als Maßstab für die Intelligenz auf. Er benutzte in allen Altersstufen die gleiche Testskala, deren mittlerer Wert für jede Altersstufe 100 beträgt und somit die relative Stellung der Intelligenz bezeichnet. Damit erreichte er gegenüber dem nach Altersstufen gestaffelten Intelligenztestsystm von Binet-Simon eine Vereinfachung. Die Intelligenz wird zwar auch bei diesem Test durch einen Intelligenzquotienten (IQ) bestimmt, der jedoch nicht wie bei Binet-Simon durch das Verhältnis von Intelligenzalter zum Lebensalter, sondern durch die individuelle Abweichung vom Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe definiert ist und daher als "Abweichungs-Intelligenzquotient" bezeichnet wird.

3. Anwendung der Testverfahren in der psychometrischen Längsschnittuntersuchung

Bei allen in ambulanter Kontrolle stehenden Patienten erfolgen während der Behandlungszeit in regelmäßigen Abständen psychometrische Testuntersuchungen, um in Ergänzung zu der pädiatrischen, neurologischen und biochemischen Überwachung eine objektive Information über den geistigen Entwicklungsstand zu erhalten. Die Intervalle der psychologischen Untersuchung sind abhängig vom Alter des Kindes:

Während der frühen Lebensjahre erfolgen die klinischen und psychometrischen Untersuchungen in kürzeren Zeitabständen, um die in diesem Alter rascher ablaufende psychomotorische Entwicklung beobachten zu können. Säuglinge und Kleinstkinder unter drei Jahren werden dreimal im Jahr mit dem Bühler-Hetzer-Kleinkindertest getestet. Die Testskala von Bühler-Hetzer ist so aufgebaut, daß Entwicklungsfortschritte in Tagen, Wochen und Monaten erfaßt werden können. Bei Kindern über drei Jahre wird halbjährlich eine Intelligenzprüfung nach Binet-Kramer durchgeführt. Mit dieser Testskala können Fortschritte in der Intelligenzentwicklung in Jahren und Monaten erfaßt werden.

Bei Übergang vom Bühler-Hetzer-Kleinkindertest zum Binet-Kramer Intelligenztest wurden die Werte der gemessenen

Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenzquotienten (IQ) beider Testverfahren korreliert. Hierbei ergab sich eine sehr signifikante Korrelation von $r = 0,92$ (s.Tab.11). Diese Korrelation sagt aus, daß zwischen beiden Testverfahren zum Zeitpunkt der quantitativen Messung ein großer positiver Zusammenhang besteht, d.h. daß in beiden Testverfahren weitgehendst Vergleichswerte in gleicher Rangreihenfolge vorliegen.

In der Regressionsanalyse wird untersucht, ob die EQ/-IQ-Vergleichswerte beider Testverfahren beim Übergang vom Bühler-Hetzer Entwicklungstest zur Intelligenzprüfung nach Kramer zahlenmäßig übereinstimmen (s.Tab.12). Es wird dabei von folgendem Ansatz ausgegangen:

$$\text{IQ-Wert} = a_{yx} + b_{yx} \cdot \text{EQ-Wert}.$$

In der Regressionsanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Werten $a_{yx} = 0$ und $b_{yx} = 1$. Somit stimmt beim Übergang der EQ- mit dem IQ-Vergleichswert zahlenmäßig überein.

In den in Kap. VII beschriebenen statistischen Untersuchungen werden EQ- und IQ-Werte in gleicher Weise verwendet. Dieses Vorgehen setzt die Annahme voraus, daß die bis zum dritten Lebensjahr mit dem Bühler-Hetzer-Entwicklungstest gemessenen EQ-Werte weitgehend mit

den IQ-Werten der Intelligenzprüfung nach Kramer ab dem 3. Lebensjahr zahlenmäßig übereinstimmen, was für den Zeitpunkt "drittes Lebensjahr" mit der Regressionsanalyse bewiesen wurde.

Es kann angenommen werden, daß der Bühler-Hetzer-Entwicklungstest den kindlichen Gesamtentwicklungsstand bis zum dritten Lebensjahr mit den von den Autorinnen aufgestellten sechs Kategorien: Sinnesrezeption, Körperbewegungen, Sozialverhalten, Lernen, Materialbetätigung, geistige Produktion, erfaßt und im Gesamt-EQ zahlenmäßig derart quantifiziert, daß dieser als Grundlage für die im dritten Lebensjahr einsetzende weiterführende Intelligenzprüfung nach Kramer gelten kann. Diese Annahme bedarf jedoch weiterer statistischer Untersuchungen, die zukünftig vorgesehen sind (s.auch Kap. VIII).

In den meisten Veröffentlichungen aus den USA, die in Kap. VI C näher diskutiert werden, wurde die Dokumentation der Therapieresultate in gleicher Weise aufgebaut, indem die EQ-Werte des "Gesell Development Schedules" und die IQ-Werte des "Stanford-Binet" in Mittelwerten gemeinsam statistisch verrechnet werden.

Bei schwerstgeschädigten Kindern ohne Sprachentwicklung findet der Bühler-Hetzer-Kleinkindertest auch noch nach dem dritten und sechsten Lebensjahr Anwendung. Ein Wechsel zu weiterführenden Testverfahren kann erst dann erfolgen, wenn die Sprachentwicklung entsprechende Fortschritte gemacht hat.

Bei Kindern ab zehn Jahren wird einmal im Jahr getestet, wobei in angemessenem Zeitabstand der Hamburg-Wechsler Intelligenztest (HAWIK , HAWIE) neben dem Binet-Kramer und "Raven-Progressive-Matrices"-Test angewendet wird.

4. Durchführung der psychologischen Untersuchung

Die phenylketonurischen Patienten werden jeweils einzeln untersucht. Die psychologischen Untersuchungen werden bei jedem Kind vom gleichen Psychologen unter möglichst gleichen Bedingungen durchgeführt. Die psychologische Untersuchung wird an den Anfang der klinischen Gesamtuntersuchung gestellt, da es leichter ist, mit dem kindlichen Patienten in einen guten Kontakt zu gelangen, bevor weitere klinische Untersuchungen erfolgen.

Neugeborene und Kleinstkinder, die zur Diäteeinstellung einige Wochen stationär aufgenommen werden müssen, werden am Krankenbett auf der Station für Stoffwechsel-leiden der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg psychometrisch getestet. Ambulante Kontrolluntersuchungen, die in den genannten Abständen wiederholt werden, finden im Beratungszimmer des Psychologen statt, das sich in der Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik befindet.

Zu den ambulanten Kontrolluntersuchungen werden die Kinder von den Eltern oder einem Elternteil begleitet. Bei jüngeren Kindern wird die psychologische Untersuchung in Gegenwart der Mutter durchgeführt; ältere Kinder entscheiden über die Anwesenheit der Eltern. Die ambulanten Kontrolluntersuchungen erfolgen jeweils vormittags an einem

zuvor vereinbarten festen Termin. Der Patient wird zuerst dem Psychologen, dann dem Pädiater, dem Röntgenologen und dem Neurologen vorgestellt. Abschließend erfolgt die Beratung der Mutter durch die Diätassistentin.

Das Ergebnis der psychologischen Untersuchung wird den Eltern abschließend mitgeteilt und mit ihnen besprochen. Aus der Erziehungs- und Schulsituation anstehende Fragen der Eltern an den Psychologen werden gemeinsam diskutiert und beantwortet. Die psychologische Untersuchung schließt mit einem Beratungsgespräch ab.

V. PATIENTENGUT

In die psychometrische Längsschnittuntersuchung wurden von über 100 Phenylketonurie-Patienten, die den Universitäts-Kinderkliniken Marburg und Heibelberg in den Jahren 1955 bis 1968 bekannt geworden waren, 80 behandelte und acht unbehandelte einbezogen. Bei den meisten der 80 behandelten Patienten konnten psychometrische Verlaufsuntersuchungen während der Diättherapie durchgeführt werden.

Die 88 phenylketonurischen Patienten kommen aus 79 Familien. 85 entstammen den Geburtsjahrgängen 1950-1968, drei den Geburtsjahrgängen 1928, 1936 und 1940. 45 sind männlich, 43 weiblich (s. Tab. 1a u. 1b).

Bei den 80 behandelten Patienten wurde die Diagnose im ersten Lebensmonat bis zum siebten Lebensjahr gestellt. Sie erfolgte bei Neugeborenen durch Massensuchtests oder durch Früherfassung neugeborener Geschwister von bereits bekannten Phenylketonurikern. Kleinkinder und ältere Kinder konnten oft erst während Klinikaufenthalt anlässlich anderer Erkrankungen, besonders bei psychomotorischer Entwicklungsverzögerung und Krämpfen, diagnostiziert werden. Die Diättherapie erstreckte sich je nach Zeitpunkt der Diagnose vom ersten Lebensmonat bis zum Alter von 13 Jahren mit einer maximalen Behandlungsdauer von sieben Jahren. Das jüngste der behandelten Kinder ist zwei Monate, das älteste 14 Jahre alt.

Bei den acht unbehandelten Phenylketonurikern wurde die Diagnose erst im 5.-7. und 14-26. Lebensjahr gestellt; fünf dieser Patienten werden in Anstalten für Schwachsinnige betreut, drei leiden an einem Schwachsinn leichteren Grades und leben in der Familie. Der jüngste unbehandelte Patient ist neun Jahre, der älteste 40 Jahre alt.

Geistige Retardierung und Intelligenzdefekte im Bereich der Debilität, Imbezillität und Idiotie waren das vorherrschende Symptom bei 53 der 88 Patienten (=62%). Bei den bereits im ersten Trimenon erfaßten Patienten war die psychomotorische Entwicklung normal verlaufen.

Herkunftsort der Patienten waren die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz sowie die Städte Berlin (West) und Bremen; je ein Patient entstammt aus Spanien und Rumänien.

VI. DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

In Tab. 2 a sind die Ergebnisse der psychometrischen Verlaufsuntersuchungen an behandelten Phenylketonurikern nach Diätbeginn geordnet zusammengefaßt und die einzelnen Daten in den jeweiligen Spalten angegeben:

- Nummer des Falles
- Lebensalter des Patienten bei Diätbeginn
- Erstgemessener Entwicklungsquotient bei Diätbeginn
- Letztgemessener Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotient während der Diättherapie
- Änderung des Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten unter der Diättherapie
- Dauer der Diättherapie
- Lebensalter des Patienten bei letztgemessenem Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten
- Biochemische Kontrolle und Bewertung der Diäteinstellung nach den Kriterien von H.Bickel.

Die Daten der unbehandelten Phenylketonuriker sind gesondert in Tab. 2b aufgeführt.

A. Psychometrische Ergebnisse

1. Vergleich der geistigen Entwicklung diättherapierter phenylketonurischer Kinder in Gruppen nach Alter bei Diätbeginn

Von den in Tab. 2a aufgeführten 80 behandelten Patienten konnten bei 61, bei denen die Diättherapie in verschiedenen Lebensaltern begonnen wurde und sechs Monate bis zu sieben Jahren fort dauerte, vergleichende psychometrische Längsschnittuntersuchungen durchgeführt werden. Patienten, bei denen die Diättherapie weniger als sechs Monate dauerte oder bei denen der Initial-EQ nicht gemessen worden war, wurden in diese Studie nicht mit einbezogen.

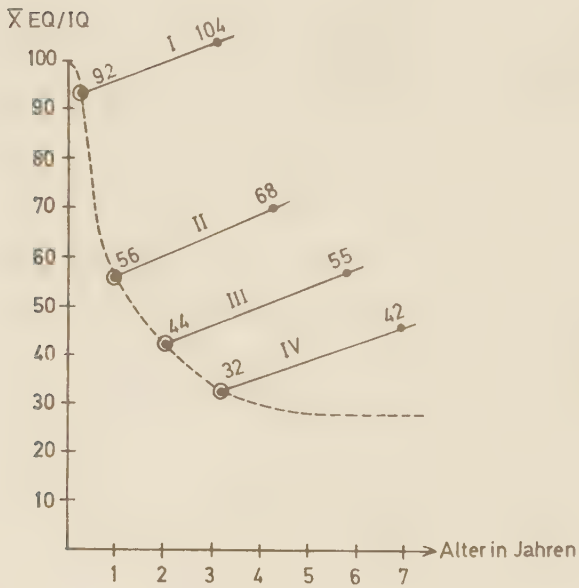
Abb.5 gibt die Ergebnisse der Diättherapie in vier Behandlungsgruppen mit Gruppendurchschnittswerten wieder und veranschaulicht die Beziehung zwischen Beginn der Diättherapie und geistiger Entwicklung.

Gruppe I (N=22):

Bei Diätbeginn in den ersten drei Lebensmonaten wurde ein Durchschnitts-Initial-EQ von 92 gemessen. Nach drei Jahren und einem Monat Diättherapie (Durchschnittsdauer der Gruppe) war eine Anhebung des EQ/IQ um 12 Punkte von 92 auf 104 festzustellen. Das Durchschnittsalter der Gruppe beim letzten Test war 3;2 Jahre (Streuung 0;11 bis 7;6 Jahre). Bei 20 der insgesamt 22 Patienten zeigten sich in Blutuntersuchungen vor oder während der Behandlung erhöhte

Abb. 5 :

ENTWICKLUNGSABLAUFE 61 PHENYLKETONURISCHER KINDER
IN BEZIEHUNG ZUM LEBENSALTER BEI DIÄTBEGINN



- I Diätbeginn in den ersten 3 Monaten
 II Diätbeginn ab 4. bis 12. Monat
 III Diätbeginn ab 13. bis 36. Monat
 IV Diätbeginn ab 37. bis 80. Monat

Phenylalaninwerte über 20 mg/100 ml im Blut und erhöhte Phenylbrenztraubensäureausscheidungen im Urin. Die erhöhten Werte blieben bei wiederholten Belastungen konstant, traten in Belastungssituationen infolge fieberhafter Erkrankungen wieder auf und zeigten sich ebenso in Perioden schlechter diätetischer Einstellung. Außerdem haben sieben der 22 Patienten ältere Geschwister mit klassischer Phenylketonurie, bei denen bereits schwere geistige Schädigungen vorliegen und die in Anstalten versorgt werden.

Gruppe II (N=11):

Bei Diätbeginn im Alter von vier bis zwölf Monaten wurde ein Durchschnitts-Initial-EQ von 56 gemessen. Nach drei Jahren und drei Monaten Diättherapie (Durchschnittsdauer der Gruppe) war eine Anhebung des EQ/IQ um 12 Punkte von 56 auf 68 festzustellen. Das Durchschnittsalter beim letzten Test war 4;0 Jahre (Streuung 1;5 bis 7;8 Jahre).

Gruppe III (N=21):

Bei Diätbeginn im Alter von 13 bis 36 Monaten wurde ein Durchschnitts-Initial-EQ von 44 gemessen. Nach vier Jahren und einem Monat Diättherapie (Durchschnittsdauer der Gruppe) war eine Anhebung des EQ/IQ um 11 Punkte von 44 auf 55 festzustellen. Das Durchschnittsalter beim letzten Test war 6;0 Jahre (Streuung 2;1 bis 9;3 Jahre).

Gruppe IV(N=7)

Bei Diätbeginn im Alter von 37 bis 80 Monaten wurde ein Durchschnitts-Initial-EQ/IQ von 32 gemessen. Nach zwei Jahren und zehn Monaten Diättherapie (Durchschnittsdauer der Gruppe) war eine Anhebung des EQ/IQ um 10 Punkte von 32 auf 42 festzustellen. Das Durchschnittsalter beim letzten Test war 7;4 Jahre (Streuung 4;4 bis 13;1 Jahre).

Nur bei Frühdiagnose und frühem Diätbeginn ist eine Schädigung der Intelligenzkapazität vermeidbar (Gruppe I), da sowohl die Initial-EQ- als auch die End-IQ-Werte dann noch im Bereich der geistigen Normalentwicklung liegen. Ein späterer Beginn der Diättherapie bis Ende des ersten Lebensjahres (Gruppe II) und in den folgenden Lebensjahren (Gruppe III und IV) zeigt zunehmend niedrigere Initial-EQ- und End-IQ-Werte, die dann im Bereich der subnormalen Intelligenz bzw. des Schwachsinnns liegen.

Die gestrichelte Linie in Abb.5 deutet an, daß die cerebrale Schädigung ohne diätetische Behandlung bereits innerhalb weniger Monate erfolgt und die EQ-Werte bis Ende des ersten Lebensjahres rasch und in den folgenden Jahren langsamer auf sehr niedrige Werte absinken.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse hat mit hoher Signifikanz ergeben, daß

- bei verschiedenem Beginn der Diättherapie behandelte phenylketonurische Kinder ein unterschiedliches Intelligenzniveau erzielen. Normale Intelligenz resultiert nur aus dem Beginn der Diättherapie wie bei Gruppe I im 1.-3. Lebensmonat;
- unbehandelte phenylketonurische Kinder bei Diagnose der Phenylketonurie in verschiedenen Lebensaltern bereits unterschiedliche Intelligenzniveaus haben. Normale Intelligenz ist nur in den ersten drei Lebensmonaten festzustellen; danach sinkt das Intelligenzniveau progredient ab;
- behandelte phenylketonurische Kinder bei frühem und bei späterem Diätbeginn ein höheres Intelligenzniveau erreichen als unbehandelte phenylketonurische Kinder. (s.Kap.VII).

In Tab.3 ist aus dem Vergleich der EQ/IQ-Werte, des Lebens- und Entwicklungsalters (Gruppendurchschnittswerte) der 61 behandelten Patienten zu ersehen, daß

- bei Diätbeginn in den ersten drei Lebensmonaten bis jetzt eine normale geistige Entwicklung (IQ 92) erfolgt ist und das Lebensalter (3;2 Jahre) dem Entwicklungsalter (3;2 Jahre) entspricht;
- bei Diätbeginn nach dem dritten Lebensmonat bis Ende des ersten Lebensjahres der Initial-EQ im Vergleich zu Gruppe

Tab. 3:

VERGLEICH DER GEISTIGEN ENTWICKLUNG VON 61 PHENYLKETON-
URISCHEN KINDERN IN GRUPPEN NACH ALTER BEI DIÄTBEGINN

Gruppe Nr. (s. Abb.5)	Anzahl der Patienten	Diät- beginn Monate	$\bar{X}$ Initial EQ/IQ	$\bar{X}$ Änderung EQ/IQ	$\bar{X}$ Diät - dauer Jahr/Mon.	$\bar{X}$ Lebens- alter Jahr/Mon.	$\bar{X}$ Entwick- lungsalter* Jahr/Mon.
Gruppe I	22	$1 \leq 3$	92	+12	104	3;1	3;2
Gruppe II	11	$4 \leq 12$	56	+12	68	3;3	4;0
Gruppe III	21	$13 \leq 36$	44	+11	55	4;1	6;0
Gruppe IV	7	$37 \leq 80$	32	+10	42	2;10	7;4

*nach Bühler-Hetzer
und Binet-Kramer

I durchschnittlich um 37 Punkte niedriger liegt und der Entwicklungsrückstand im Durchschnitt bereits 15 Monate beträgt;

- bei Diätbeginn nach dem ersten bis einschließlich dritten Lebensjahr der Initial-EQ im Vergleich zu Gruppe I durchschnittlich um 49 Punkte abgesunken ist und der Entwicklungsrückstand im Durchschnitt auf 34 Monate angestiegen ist;
- bei Diätbeginn nach dem dritten bis zum siebten Lebensjahr der Initial-EQ/IQ im Vergleich zu Gruppe I durchschnittlich um 61 Punkte abgesunken ist, der Entwicklungsrückstand weiter zugenommen hat und im Durchschnitt 50 Monate beträgt.

Demnach besteht eine inverse Beziehung zwischen Intelligenzentwicklung und dem Alter, in dem mit der diätetischen Behandlung begonnen wurde. Je älter das Kind bei Diagnose und Diätbeginn ist, um so geringer sind die zu erwartenden Therapieerfolge, ausgedrückt im Intelligenzquotienten. Der Unterschied von 36 IQ-Punkten zwischen dem letzten Durchschnitts-IQ von Gruppe I und Gruppe II unterstreicht die Bedeutung einer frühen Diagnose und Diättherapie in den ersten drei Lebensmonaten. Die IQ-Differenz zwischen Gruppe I und II ist statisch sehr signifikant (s. Kap. VII).

2. Individuelle Entwicklungsabläufe diättherapierter phenylketonurischer Kinder

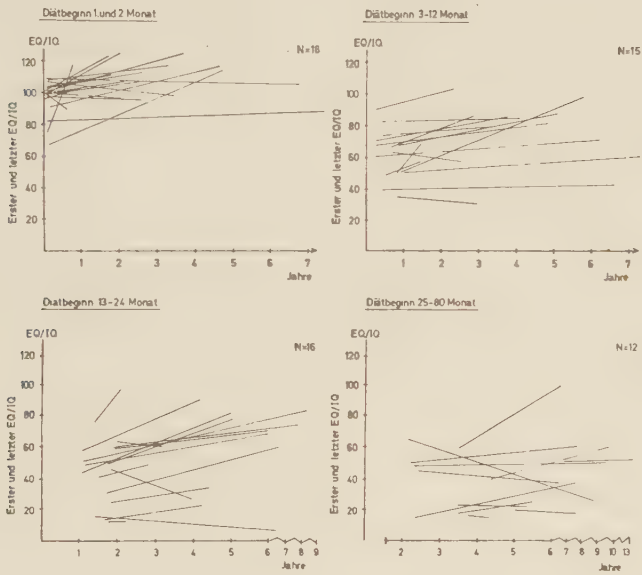
Abb. 6 zeigt die Entwicklungsabläufe bei jedem einzelnen der 61 Patienten in den vier Behandlungsgruppen, um einen Eindruck von der Variabilität des Entwicklungsablaufes im Einzelfall zu vermitteln. Die ausgezogenen Linien verbinden zwei Meßwerte:

Den ersten psychometrischen Test (Initial-EQ/IQ) bei Beginn der Diättherapie und den letzten psychometrischen Test (EQ/IQ) während der Diättherapie unter Einschluß der Behandlungsdauer in Jahren.

Je älter der Patient bei Behandlungsbeginn ist, um so geringer und zugleich variabler sind die in EQ/IQ-Werten gemessenen Erfolge. Die besten Therapieresultate sind zu verzeichnen, wenn mit der Behandlung in den ersten zwei Lebensmonaten begonnen wird (s. Abb. 6, Diätbeginn 1. und 2. Monat). Der dritte Lebensmonat als Zeitpunkt des

Abb. 6 :

INDIVIDUELLE ENTWICKLUNGSABLAUFE BEI 61 PHENYLKETONURISCHEN KINDERN



Diätbeginn ist hinsichtlich des Behandlungserfolges nach bisherigen Verlaufsuntersuchungen bereits als kritisch anzusehen, da bei einigen dieser Patienten nach längerer Therapiedauer von vier bis sechs Jahren auch Entwicklungen im Bereich der subnormalen Intelligenz auftreten (s. auch Tab. 2a, Fälle Nr. 15, 43, 74).

Bei Diätbeginn im dritten Lebensmonat bis Ende des ersten Lebensjahres und während des zweiten Lebensjahres konnten in einigen Fällen bei strenger Diäteeinstellung mit Phenylalaninblutspiegeln von 2-4 mg/100 ml die bereits erheblich abgesunkenen Initial-EQ/IQ-Werte noch um 20 bis 45 Punkte angehoben werden (s. Abb. 6, Diätbeginn 3. bis 12. und 13. bis 24. Monat; s. auch Tab. 2a, Fälle Nr. 20, 23-26, 30-31, 58). Diese relativen Besserungen der Intelligenzleistungen stellen für das einzelne Kind einen beachtlichen Entwicklungsfortschritt dar, der noch zur Bildungsfähigkeit in Sonderschulen für Lernbehinderte bzw. Schulen für geistig Behinderte führen kann. Zur gleichen Zeit treten jedoch bereits die ersten Fälle von irreversiblen, schwerem Schwachsinn auf.

Merkliche Besserungen der Intelligenzleistungen sind bei Diätbeginn nach dem dritten und vierten Lebensjahr in der Regel nicht mehr zu erwarten, können im Einzelfall

jedoch noch vorkommen. Ein Fall von geistiger Normalisierung auf IQ 99 (Hawik) bei einem Ausgangs-IQ von 59 mit Diätbeginn im vierten Lebensjahr ist als Ausnahme anzusehen und vielleicht auch auf die optimale Diäteinhaltung und das hohe intellektuelle Niveau der Eltern zurückzuführen (s. Abb. 6, Diätbeginn 25.-80. Monat; s. auch Tab. 2a, Fall Nr. 42). Meist liegt bei so später Diagnose bereits eine irreversible, durch diätetische Behandlung nicht mehr wesentlich beeinflussbare geistige Schädigung schweren Grades vor.

Ferner wurde überprüft, ob sich die Entwicklungsabläufe der 61 phenylketonurischen Patienten geschlechtsspezifisch unterscheiden. Die beiden Mittelwerte der ersten und letzten Intelligenzmessungen betragen bei 34 Knaben IQ 61 und IQ 72; bei 27 Mädchen IQ 63 und IQ 76. Es ergab sich keine geschlechtsspezifische Differenz.

3. Beziehung zwischen psychometrischen Werten und Lebensalter bei Diagnose der Phenylketonurie.

Abb. 7 veranschaulicht die Beziehung zwischen Initial-EQ/IQ und Lebensalter bei Diagnose unter sechs Jahren an 84 Patienten (in diese Darstellung sind weitere 14 inzwischen erfaßte Fälle einbezogen). Die vor Diätbeginn gemessenen EQ/IQ-Werte sind mit Punkten angegeben. Die ausgezogene Linie ist die geglättete Kurve der Mittelwerte. Diese Kurve beschreibt den progredienten Intelligenzdefekt unbehandelter Patienten. Wie aus der Darstellung deutlich zu ersehen ist, sinken die Entwicklungsquotienten (=EQ) bis zum ersten Lebensjahr rasch und in den folgen Jahren langsamer bei zunehmend größerer Streuung auf sehr niedrige Werte. Die bei Diagnose im ersten bis dritten Lebensmonat gemessenen EQ-Werte sind hingegen noch nicht abgesunken und liegen alle im Bereich der Normalentwicklung (EQ 84-116 nach Bühler-Hetzer). Hieraus kann gefolgert werden, daß in den ersten drei Lebensmonaten noch keine Schädigung erfolgt und daß

Abb. 7 :

BEZIEHUNG ZWISCHEN INITIAL-EQ/IQ UND LEBENSALTER BEI DER
DIAGNOSE PHENYLKETONURIE (84 KINDER UNTER 6 JAHREN)

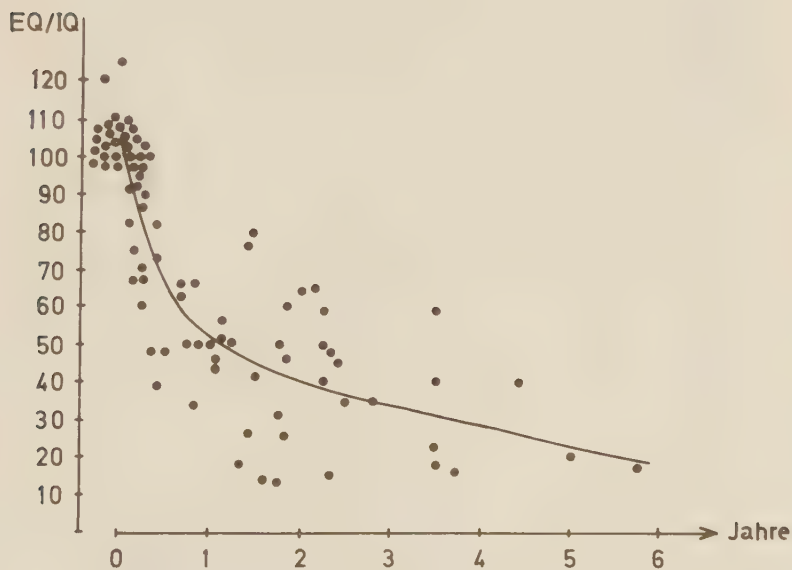
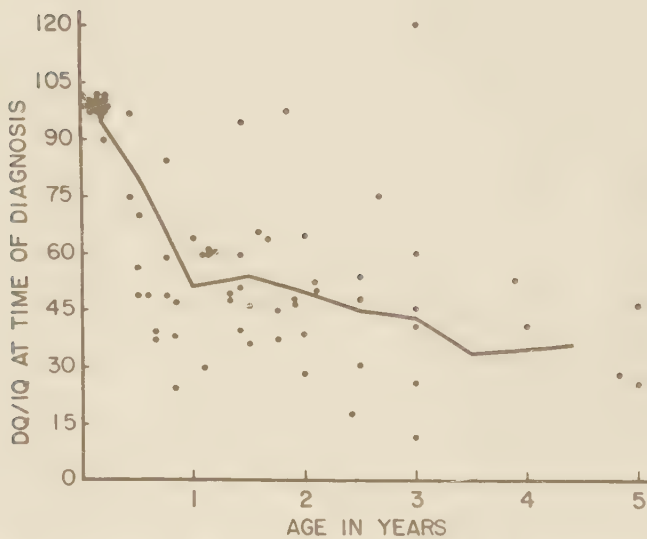


Abb. 8 :

INITIAL-DQ/IQ IN RELATION ZUM ALTER VON 70 KINDERN UNTER
5 JAHREN BEI DER DIAGNOSE PHENYLKETONURIE AUS LOS ANGELES



INITIAL DQ/IQ RELATIONSHIP TO AGE IN 70 PKU CHILDREN
LESS THAN 5 YEARS OF AGE AT TIME OF DIAGNOSIS.

(Reproduktion mit freundlicher Genehmigung von R.Koch, Los Angeles)

bei Früherfassung und Diätbeginn im ersten Trimenon in fast allen Fällen ein normales Aufwachsen der Kinder zu erwarten ist, wie die bis jetzt vorliegenden Therapieergebnisse bestätigen (s.Tab.3 und Abb.5).

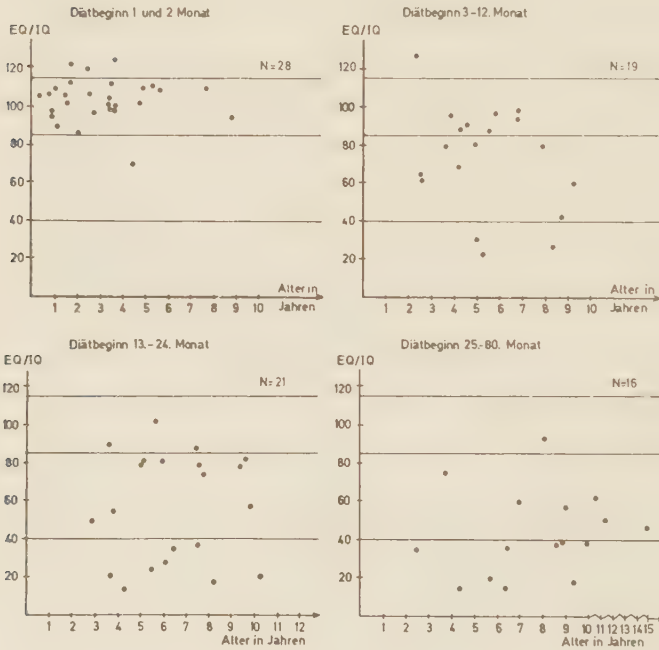
Eine ähnliche Darstellung über die Beziehung zwischen Initial-EQ/IQ und Lebensalter bei Phenylketonurie-Diagnose, die mit unserem Ergebnis weitgehend übereinstimmt, wurde 1966 in den USA von der Universitäts-Kinderklinik Los Angeles veröffentlicht (Abb.8).

Die Bedeutung des frühzeitigen Therapiebeginns für den Behandlungserfolg ist schließlich in Abb.9 an letztgemessenen EQ/IQ-Werten der 84 Patienten dargestellt, deren Initial-EQ/IQ bei Behandlungsbeginn in Abb.7 gezeigt wurde. Die letztgemessenen EQ/IQ-Werte sind in vier Einzelabbildungen, getrennt nach Alter bei Diätbeginn, aufgeführt. Die eingezeichneten waagerechten Linien unterteilen in folgende Kategorien (nach Kramer, J. 1965, S.240):

Normale geistige Entwicklung	EQ/IQ 115 - 85
Subnormale geistige Entwicklung	EQ/IQ 85 - 40
Debilität, Imbezillität	
Idiotie	EQ/IQ unter 40.

Abb. 9 :

LETZTGEMESSENER EQ/IQ BEI 84 PHENYLKETONURISCHEN KINDERN



Aus dem Vergleich der Intelligenzkategorien in den vier Einzelabbildungen ist zu ersehen, daß mit zunehmend späterem Diätbeginn eine normale geistige Entwicklung immer seltener wird und bereits bei Diätbeginn nach dem zweiten Lebensmonat sowohl Entwicklungen im Bereich der subnormalen Intelligenz als auch im Bereich der Debilität und der Idiotie auftreten können.

4. Geschwisteruntersuchungen

- a) Vergleich der geistigen Entwicklung diättherapierter phenylketonurischer Kinder mit ihren gesunden Geschwistern

Die geistige Entwicklung von phenylketonurischen Kindern wurde in 33 Familien mit der geistigen Entwicklung ihrer gesunden Geschwister verglichen (Stand 1971). Bei mehreren Geschwistern wurde jeweils nur ein älteres oder bereits im Schulalter befindliches Geschwister in die Kontrollgruppe einbezogen. Die gesunden Geschwister im Alter von vier bis 19 Jahren wurden einer Intelligenzprüfung nach Binet-Kramer bzw. Hawie unterzogen. Der Gruppendurchschnitts-IQ wurde als mittlerer Vergleichswert für den "Soll-IQ" der diättherapierten Geschwister genommen in der Annahme, daß die Intelligenzentwicklung bei Geschwistern auf Grund von Erbanlagen und Milieu ähnlicher verläuft als bei Kindern, die nicht aus einer Familie stammen. Diese Annahme wird durch Untersuchungen von ANASTASI und FOLEY (1949) gestützt, die Erb- und Umweltkorrelationen; bezogen auf das Merkmal der Intelligenz, untersuchten. Dabei ergab sich eine Korrelation von 0,50 bei gemeinsam in einer Familie aufgewachsenen Geschwistern und eine Korrelation von 0,25 bei Geschwistern, von denen eines außerhalb der Familie aufgewachsen war.

Abb. 10 :

VERGLEICH DER GEISTIGEN ENTWICKLUNG VON 33 DIÄTHERAPIERTEN
PHENYLKETONURISCHEN KINDERN MIT IHREN GESUNDEN GESCHWISTERN

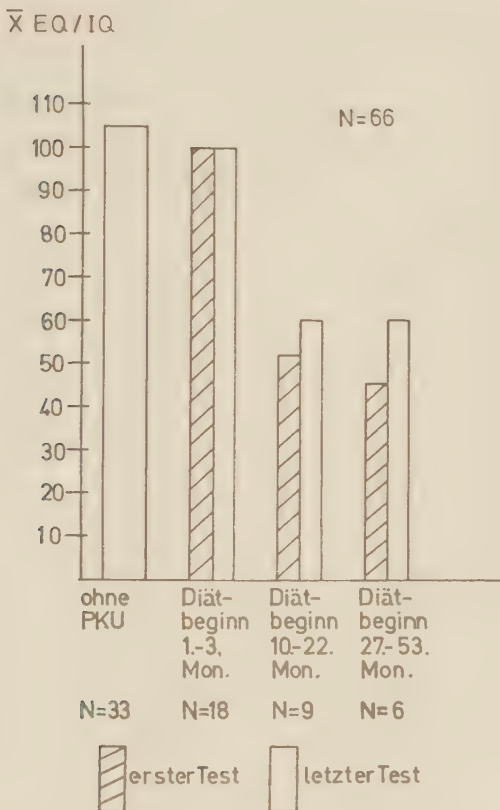


Abb. 10 zeigt das Resultat dieses Vergleiches. Bei den 33 gesunden Geschwistern ist der Durchschnitts-IQ 105 (Streubreite 89 - 123). Alle entwickelten sich geistig normal: 28 von ihnen besuchen Volksschulen, Realschulen, Gymnasien, 1 Geschwister ist berufstätig, 4 Geschwister sind noch im Kindergarten.

Die geistige Entwicklung der 33 diättherapierten Geschwister ist in drei Behandlungsgruppen mit zunehmend späterem Diätbeginn zusammengefaßt, dargestellt:

Gruppe I

Die geistige Entwicklung dieser früh behandelten 18 Geschwister ist mit einem Durchschnitts-IQ von 100 (Streubreite 87 - 132) bisher normal verlaufen und entspricht der Entwicklung ihrer gesunden Geschwister. Nur bei einem früh behandelten Geschwister liegt ein Cerebralschaden vor, der nicht allein auf die Phenylketonurie zurückgeführt werden kann (Fall Nr.7, IQ 80). Ein anderes Geschwister, bei dem die Diättherapie in dem bereits als kritisch erscheinenden dritten Lebensmonat begonnen wurde, entwickelte sich geistig subnormal (Fall Nr.48, IQ 78). Das Lebensalter der Kinder bei letztem Test betrug zwei bis zehn Jahre.

Gruppe II

Die spät behandelten neun Geschwister zeigten eine subnormale geistige Entwicklung mit einem Anstieg von 8 IQ-Punkten vom Durchschnitts-IQ 52 auf 60 (Streubreite 22-81).

Das Lebensalter der Kinder beim letzten Test betrug fünf bis elf Jahre.

Gruppe III

Diese sehr spät behandelten sechs Geschwister zeigten eine retardierte geistige Entwicklung mit einem Anstieg von 15 IQ-Punkten vom Durchschnitts-IQ 45 auf 60 (Streuung 36 - 98). Nur ein Kind konnte bisher normale IQ-Werte erzielen, obwohl spezielle Lernstörungen zu verzeichnen sind (Fall Nr. 42, IQ 98). Das Lebensalter der Kinder bei letztem Test betrug fünf bis 13 Jahre (s. auch Tab. 4).

Diese Geschwisterstudie ergab also, daß die kranken Geschwister nur bei Therapiebeginn während der ersten zwei, maximal drei Lebensmonate eine normale geistige Entwicklung wie die gesunden Geschwister zeigten. Bei späterem Diätbeginn ist die inzwischen eingetretene geistige Schädigung mit der Therapie in Einzelfällen zwar noch zu bessern oder eine weitere Schädigung zu vermeiden, das Intelligenzniveau bleibt jedoch beträchtlich hinter demjenigen der gesunden Geschwister zurück. Keines der spät diagnostizierten und behandelten Geschwister hat sich geistig besser entwickelt als die früh erfaßten und behandelten Geschwister.

Die statistische Überprüfung dieser Resultate ergab mit hoher Signifikanz, daß nur die ab ersten bis dritten Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau erreichen wie ihre gesunden Geschwister. Die nach dem dritten Lebensmonat behandelten Patienten erreichen unter der Diättherapie nicht das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

b) Vergleich der geistigen Entwicklung von Geschwisterpaaren mit Phenylketonurie

Weiterhin wurde die geistige Entwicklung von 15 Geschwisterpaaren mit Phenylketonurie verglichen. Von den in Tab.2a und 2b aufgeführten 88 Phenylketonurikern sind 30 behandelte und unbehandelte Kinder Geschwisterpaare in verschiedenen Lebensaltern, die in Tab.5 gesondert aufgeführt werden (Stand 1969).

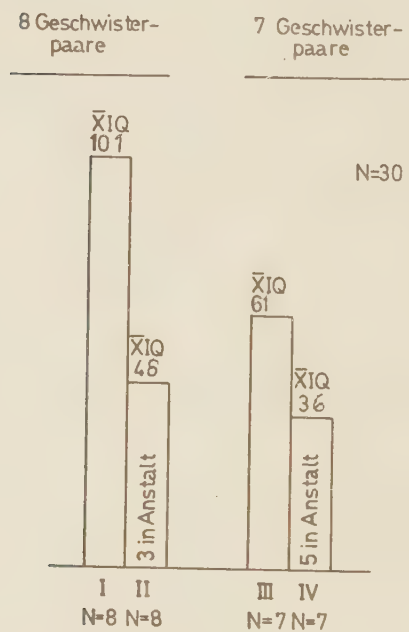
Die älteren Geschwister mit Phenylketonurie waren vormals nicht als Phenylketonuriker diagnostiziert worden und befanden sich daher in Anstalten für Schwachsinnige oder sie wurden erst in fortgeschrittenem Lebensalter diagnostiziert und dann versuchsweise diätetisch behandelt.

Die jüngeren nachgeborenen Geschwister mit Phenylketonurie wurden in den meisten Fällen bei Geburt durch Suchtests routinemäßig erfaßt und gleich im ersten Trimenon diättherapiert. In einigen Fällen wurden bei Geburt noch keine Suchtests durchgeführt und die Phenylketonurie in Zusammenhang mit Klinikaufenthalten anlässlich anderer Erkrankungen diagnostiziert, sodaß die diätetische Behandlung erst spät begonnen werden konnte.

In Abb. 11 ist die geistige Entwicklung dieser Geschwisterpaare mit verschiedenem Diätbeginn dargestellt. Im Hinblick auf die Bedeutung des Diätbeginns im ersten Trimenon für

Abb. 11 :

VERGLEICH DER GEISTIGEN ENTWICKLUNG VON
15 GESCHWISTERPAAREN MIT PHENYLKETONURIE



- I Diätbeginn 1-3 Mon.
 II Diätbeginn 5-35 Mon. (1 unbehandelt)
 III Diätbeginn 5-26 Mon.
 IV Diätbeginn 9-69 Mon. (3 unbehandelt)

$\bar{X}$ = Gruppendurchschnittswerte

den Therapieerfolg wird die Gruppe der in den ersten drei Lebensmonaten diättherapierten Geschwister gesondert betrachtet:

In den Gruppen I und II werden acht im ersten Trimenon behandelte Geschwister mit ihren acht nach dem ersten Trimenon behandelten und unbehandelten Geschwister verglichen. Bei Gruppe I wurde die Diät in den ersten drei Lebensmonaten begonnen mit dem Ergebnis einer normalen geistigen Entwicklung. Der letztgemessene Durchschnitts-EQ/IQ dieser Gruppe ist 101 (Streubreite 71 - 125). Das Lebensalter bei letztem Test betrug zwei bis acht Jahre. Bei der Vergleichsgruppe II wurde die Diät erst im fünften bis 35. Monat begonnen, ein Fall blieb unbehandelt. Der letztgemessene Durchschnitts-EQ/IQ dieser Gruppe ist 48 (Streubreite 23 - 74) und zeigt das inzwischen erheblich abgesunkene Intelligenzniveau. Das Lebensalter bei letztem Test betrug fünf bis acht Jahre. Drei der acht Geschwister befinden sich in Anstalten für Schwachsinnige und sind jetzt elf bis 15 Jahre alt.

In den Gruppen III und IV werden sieben spät behandelte Geschwister mit ihren sieben sehr spät behandelten und unbehandelten Geschwistern verglichen. Bei Gruppe III wurde die Diät erst im 5. bis 26. Monat begonnen; drei Fälle blieben unbehandelt. Der letztgemessene Durchschnitts-EQ/IQ dieser Gruppe ist 61 (Streubreite 26 - 87). Das

Lebensalter bei letztem Test betrug drei bis neun Jahre. Bei der Vergleichsgruppe IV wurde die Diät sehr spät im neunten bis 69. Monat begonnen. Der letztgemessene Durchschnitts-EQ/IQ dieser Gruppe ist 36 (Streubreite 7 - 80) und liegt im Bereich der Imbezillität bzw. Idiotie. Das Lebensalter beim letzten Test betrug neun bis 22 Jahre. Fünf der sieben Geschwister werden in Anstalten für Schwachsinnige betreut und sind jetzt neun bis 28 Jahre alt.

Auch diese Studie an phenylketonurischen Geschwistern ergab, daß nur bei frühem Diätbeginn im ersten Trimenon eine normale geistige Entwicklung erwartet werden kann. Schwerste geistige Schädigung als Folge von Spät- und Nichtbehandlung der Phenylketonurie ist hieraus sehr deutlich zu ersehen, da elf der 22 spät- bzw. unbehandelten Geschwister idiotisch sind, von denen acht ohne Sprachentwicklung mit erheblich beeinträchtigten statisch-motorischen Funktionen in Anstalten versorgt werden.

Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse ergab mit hoher Signifikanz, daß bei verschiedenem Beginn der Diättherapie die ab ersten bis dritten Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder ein höheres Intelligenzniveau erreichen als ihre ab fünftem bis 35. Le-

·bensmonat behandelten phenylketonurischen Geschwister. Normale Intelligenzentwicklung resultiert nur aus dem Beginn der Diättherapie wie bei Gruppe I im ersten bis dritten Lebensmonat.

Eine der seltenen Ausnahmen stellt der Fall einer unehandelten , erstmals im Lebensalter von 14 Jahren diagnostizierten Phenylketonurie dar (Fall Nr. 109). Die geistige Entwicklung dieses Kindes ist nicht schwergradig beeinträchtigt, da es dem Lehrplan einer Heilpädagogischen Sonderschule für Lernbehinderte folgen konnte. Der im Lebensalter von 21 Jahren durchgeführte Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) ergab einen Gesamt -IQ von 62.

5. Biochemische Kontrolle und Effektivität der Diättherapie

Die biochemische Kontrolle der Therapie bestand in einer mehrwöchigen stationären Einstellung der Diät auf Phenylalaninblutwerte zwischen 1 und 4 mg/100 ml, wofür bis 1966 die enzymatische Methode von La Du und die säulenchromatographische Methode von Moore und Stein benutzt wurden; seitdem wird der mikrobiologische Hemmtest von Guthrie kombiniert mit der Säulenchromatographie verwendet. Während der stationären Einstellung wurden die Blutwerte zwei- bis dreimal wöchentlich bestimmt, nach Entlassung in ambulante Überwachung alle 2-4 Wochen mit dem Guthrie-Test an eingesandten Blutproben sowie zusätzlich alle 2-6 Monate mit Guthrie-Test und Säulenchromatographie anlässlich der Vorstellung der Patienten in der Klinikambulanz (Einzelheiten und vergleichende Wertung der Methoden bei v. Eicken 1966, Bickel 1967, Lutz 1971).

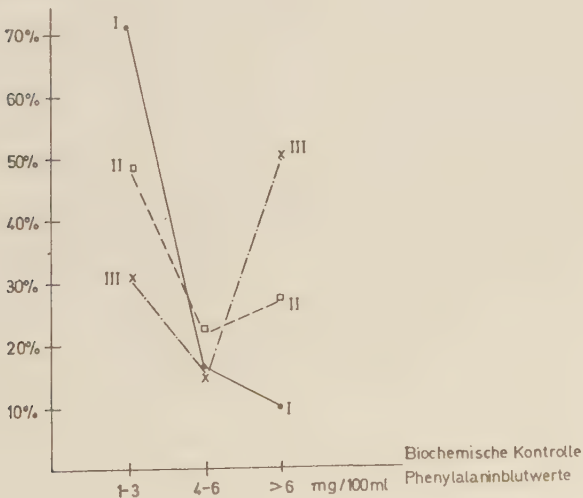
Von 56 diätbehandelten phenylketonurischen Kindern wurden jeweils der Durchschnittswert (Mittelwert aller monatlichen Mittelwerte) und die Streubreite aller Phenylalaninblutspiegel während der gesamten Behandlungszeit ermittelt und in eine der drei Bewertungsgruppen zusammengefaßt (Abb.12):

Abb. 12 :

PHENYLALANINBLUTWERTE DIÄTTHERAPIERTER PHENYLKETON-
URISCHER KINDER IN GRUPPEN UNTER VERSCHIEDENER BIO-
CHEMISCHER KONTROLLE (Auswertung von 1768 monatli-
chen Phenylalaninblutwerten bei 56 Kindern)

Gruppe	Anzahl der Patienten	Biochem. Einstellung	Verteilung der Phenylalaninblutwerte (mg / 100 ml)		
			1-3	4-6	> 6
Gruppe I	24	sehr gut	73,5%	16,9%	9,6%
Gruppe II	16	gut	48,6%	24,6%	26,8%
Gruppe III	16	schlecht	32,0%	16,0%	52,0%

Prozentverteilung
der Blutwerte
in drei Gruppen



Gruppe I: "Sehr gute" biochemische Kontrolle.

Der durchschnittliche Blutwert sowie etwa 74% der monatlichen Blutwerte liegen im Bereich von 1-3 mg/100 ml.

Gruppe II: "Gute" biochemische Kontrolle.

Der durchschnittliche Blutwert liegt im Bereich von 4-6 mg/100 ml, etwa 73% der monatlichen Blutwerte liegen im Bereich von 1-6 mg/100 ml.

Gruppe III: "Schlechte" biochemische Kontrolle.

Der durchschnittliche Blutwert und etwa 52% der monatlichen Blutwerte übersteigen 6 mg/100 ml.

Abb. 13 zeigt die Beziehung zwischen der Qualität der biochemischen Kontrolle und der EQ/IQ-Veränderung während der Diät. Der vor Beginn der Therapie gemessene Durchschnitts-EQ/IQ ist durch einen Punkt, der während der Diättherapie zuletzt gemessene Durchschnitts-EQ/IQ durch ein Kreuz dargestellt. Bei Gruppe I steigt bei "sehr guter" biochemischer Kontrolle der Initial-EQ/IQ von 60 um 18 Punkte auf 78. Die Differenz zwischen Initial- und End-EQ/IQ ist statistisch hoch signifikant. Bei Gruppe II steigt der Initial-EQ/IQ bei "guter" biochemischer Kontrolle von 70 um 9 Punkte auf 79. Die Differenz zwischen Initial- und End-EQ/IQ ist statistisch sehr signifikant. Bei Gruppe III steigt der Initial-EQ/IQ bei "schlechter" biochemischer Kontrolle von 69 um 6 Punkte auf 75. Dieses Ergebnis

Abb. 13 :

BEZIEHUNG DER BIOCHEMISCHEN KONTROLLE ZUR DIFFERENZ
 ZWISCHEN INITIAL-UND END/IQ, GEMITTELT ÜBER ALLE DIÄTANFÄNGE
 (Klassifizierung der Gruppen s. Abb.12)

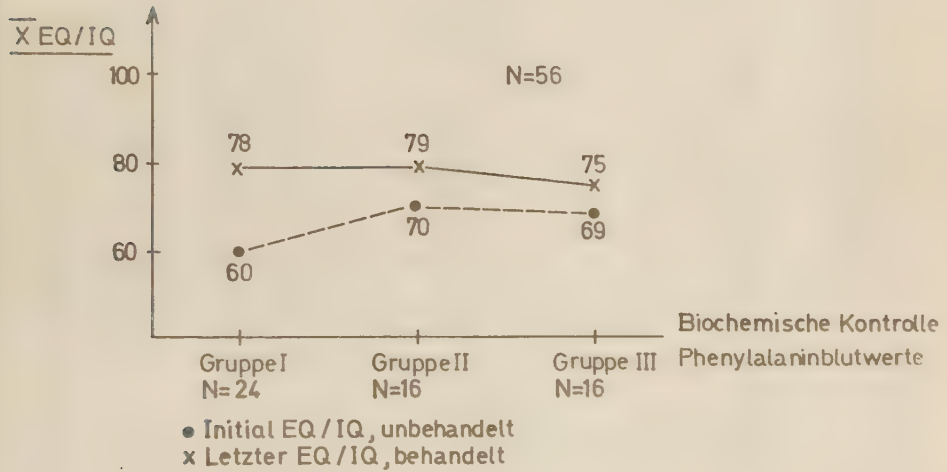
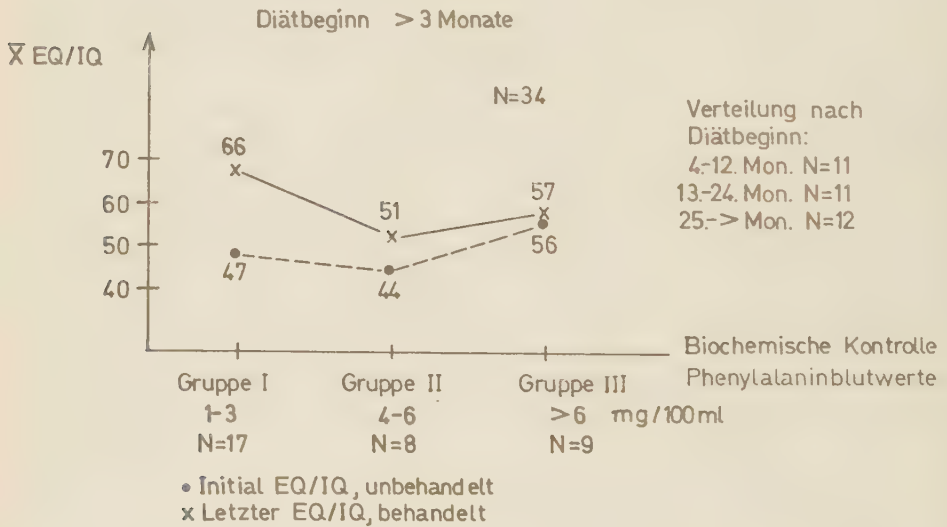


Abb. 14 :

BEZIEHUNG DER BIOCHEMISCHEN KONTROLLE ZUR DIFFERENZ
ZWISCHEN INITIAL-UND END/IQ, GEMITTELT ÜBER ALLE
DIÄTANFÄNGE > 3 MONATE



ist statistisch noch signifikant.

Der Initial-EQ/IQ-Mittelwert der Gruppe I ist niedriger als die Initial-EQ/IQ-Mittelwerte der Gruppen II und III, da in Gruppe I 17 spät behandelte und nur 7 früh behandelte Fälle enthalten sind. Aus dem End-EQ/IQ-Mittelwert der Gruppe I ist zu ersehen, daß trotz spätem Diätbeginn bei "sehr guter" biochemischer Kontrolle noch beachtliche Therapieresultate erreicht werden können; Tabelle 26 gibt hierüber detaillierten Aufschluß.

Die Effektivität "sehr guter" biochemischer Kontrolle bei Spätbehandlung ist schließlich in Abb. 14 an 34 Patienten dargestellt, bei denen die Diättherapie erst ab 4. bis > 25. Monat begonnen wurde. Nur bei Gruppe I ist noch ein Anstieg des Initial-EQ/IQ-Mittelwertes von 47 um 19 Punkte auf 60 zu verzeichnen. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der strikten biochemischen Kontrolle für den Behandlungserfolg.

6. Dauer und Beendigung der Diättherapie

Da begrenzte Behandlungserfolge gelegentlich noch bis zum achten und zehnten Lebensjahr beobachtet werden, führen wir die Diättherapie im allgemeinen bis zu diesem Alter fort und gehen dann auf eine eiweiß-arme Normalkost über.

Wir beendeten die Diät versuchsweise bei 16 spät behandelten Patienten mit geistiger Entwicklung im Bereich der Debilität und Imbezillität im Alter von fünf bis elf Jahren (Tab. 9):

1. Neun debile Patienten, bei denen nach vier bis neun Jahren Behandlung noch IQ-Anstiege von durchschnittlich 16 Punkten erzielt worden waren, wurden im Alter von 6;9 bis 10;9 Jahren mit IQ-Werten zwischen 50-83 von der Diät abgesetzt. Nach einer Beobachtungszeit von

durchschnittlich 30 Monaten änderten sich die IQ-Werte bei fünf der Patienten nur wenig. Von zwei Patienten liegen noch keine Kontrolltests vor. Bei zwei Patienten im Alter von 12 und 15 Jahren sank der IQ um 16 bzw. 24 Punkte.

2. Sieben imbezille Patienten, bei denen nach zwei bis sieben Jahren Behandlung nur noch in zwei Fällen IQ-Anstiege erzielt werden konnten, wurden im Alter von 4;5 bis 8;10 Jahren mit IQ-Werten zwischen 20-37 von der Diät abgesetzt. Nach einer Beobachtung von durchschnittlich 32 Monaten blieben die EQ/IQ-Werte unverändert. Von den weiteren drei Patienten liegen noch keine Kontrolltests vor.

Diese Verlaufsbeobachtungen an spät behandelten und geistig retardierten Patienten erlauben unseres Erachtens noch keine zuverlässigen Analogieschlüsse über den Zeitpunkt der Beendigung der Diät bei früh behandelten und bis jetzt geistig normal entwickelten Patienten. Eine Beurteilung kann erst erfolgen, wenn die ersten früh behandelten Kinder die gesamte Schulzeit absolviert haben und trotz Beendigung der Therapie mit acht bis zehn Jahren, eventuell sogar früher, keine Intelligenzminderung gezeigt haben.

B. Familienuntersuchungen über das Vorkommen der Phenylketonurie in der Kinderreihe

In 83 Familien mit phänotypisch gesunden Eltern als Träger der Anlage fanden sich insgesamt 210 Kinder, von denen 112 an Phenylketonurie erkrankt ($=53\%$) und 98 gesund ($=47\%$) waren.

Die Eltern sind im allgemeinen phänotypisch gesund, wie bei einem autosomal rezessiven Erbgang zu erwarten ist. Die Guthrie-Werte der als gesund bezeichneten Eltern und Kinder lagen unter $2 \text{ mg}\%$ Phenylalanin-gehalt im Blut. Normalwerte nach H.Bickel sind 0,8 bis $2 \text{ mg}\%$ bei reifen Säuglingen, bei Kindern anderer Altersstufen und Erwachsenen.

In den einzelnen Familien wurden jeweils ein bis drei phenylketonurische Kinder angetroffen nach folgender Verteilung:

- 58 Familien mit je 1 PKU Kind
ohne bzw. mit weiteren gesunden Geschwistern
- 21 Familien mit je 2 PKU Kindern
ohne bzw. mit weiteren gesunden Geschwistern
- 4 Familien mit je 3 PKU Kindern
und weiteren gesunden Geschwistern

Die Anzahl der Kinder in den einzelnen Familien, unterteilt nach Merkmalsträgern (homozygot krank = PKU) und

phänotypisch gesunden Kindern, ist in Tab.6 dargestellt.

Von der Phenylketonurie wird heute allgemein angenommen, daß es ein autosomal rezessives Leiden ist. Bei dem Erbgang dieses Leidens hat jedes Geschwister eines Phenylketonurikers eine Wahrscheinlichkeit von 25%, gleichfalls betroffen zu sein. An dem vorliegenden Material wurde nach dem Verfahren von BERNSTEIN und nach der WEINBERG-schen Probandenmethode nachgeprüft, daß es in keinem Widerspruch zur Erbhypothese steht:

Die Übereinstimmung der beobachteten Anzahl der Phenylketonuriker mit dem auf Grund der Erbhypothese zu erwartenden Wert des Aufspaltungsverhältnisses von 25% wurde an unserem Patientengut mit dem Verfahren von BERNSTEIN geprüft, das dem Verfahren der apriori Methode von LENZ gleichwertig ist. Die Abweichung der beobachteten Anzahl der Phenylketonuriker von dem Erwartungswert beträgt etwa $1/2$ Standardabweichung, womit unsere Befunde mit der Erbhypothese gut übereinstimmen (s.Tab.7).

Nach der WEINBERG-schen Probandenmethode (Reduktionsmethode nach KÄELIN) ergab sich für das Aufspaltungsverhältnis ein Schätzwert von $22,83\% \pm 3,73\%$ (s.Tab.8). Der erwartete Wert von 25% liegt also im einfachen Fehler-

bereich, so daß auch hier die Erbhypothese als bestätigt anzusehen ist.

In diesem Zusammenhang ist auf die genetische Analyse von G.A. Jervis (1954) hinzuweisen, der selbst beobachtete Familien und die bis zum Jahre 1954 in der Weltliteratur publizierten Familienbeobachtungen ausgewertet hat und zu gleichen Ergebnissen gekommen ist:

In den 266 Familien fanden sich insgesamt 1094 Kinder, von denen 433 an Phenylketonurie erkrankt waren (=39,6%).

Nach der WEINBERG'schen Geschwistermethode ergab sich ein Wert von $27,37\% \pm 2,57\%$ und nach der Probandenmethode ein Wert von $22,38\% \pm 2,66\%$. Die Differenz zur beobachteten Verteilung nach der a priori-Methode von LENZ lag bei etwa $1/3$ der Standardabweichung (s. Bickel, H. und Cleve, H. in: Handbuch der Human-genetik Bd.V/2, 1967 S. 216.).

C . Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Nach 15 Jahren Verlaufsbeobachtungen an diättherapierten phenylketonurischen Kindern sind wir mit anderen Autoren (Berman, B.W. u.Mitarb. 1966; Sutherland, B.S. u.Mitarb. 1966; Baumeister, A.A. 1967; Berry, H.K. u. Mitarb. 1967; Koch, R. u.Mitarb. 1967 und 1970; Kaiser, S. und Bickel, H. 1971) der Auffassung, daß der Zeitpunkt des Diätbeginns für den Erfolg von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Intelligenzentwicklung korreliert negativ mit dem Alter bei Diätbeginn, so daß eine Verzögerung des Diätbeginns von nur wenigen Wochen nicht mehr zu optimalen Behandlungsergebnissen führt.

Eine geistig normale Entwicklung ist nach unseren bisherigen Erfahrungen zu erwarten, wenn die Diät im ersten und zweiten, spätestens im dritten Lebensmonat begonnen wird. Die so behandelten Patienten unterscheiden sich in ihrer geistigen Entwicklung nicht von ihren gesunden Geschwistern. Vier der seit dem ersten und zweiten Lebensmonat behandelten Patienten sind jetzt im Schulalter; drei Kinder mit Vorsprung in der geistigen Entwicklung von 9-12 Monaten wurden ohne Rückstellung normal eingeschult. Nur bei einem Kind ergaben sich anfangs Schulschwierigkeiten. Sechs der seit dem ersten

Trimenon behandelten Patienten haben ältere Geschwister mit Phenylketonurie, von denen drei spät behandelt und geistig behindert sind, drei unbehandelt und schwerstgeschädigt in Anstalten betreut werden.

Über eine geistig normale Entwicklung ihrer vor dem dritten Lebensmonat behandelten Patienten berichteten auch B.S.Sutherland u.Mitarb. (1966) sowie H.K.Berry u.Mitarb. (1967). Wie wir testeten sie zum Vergleich die gesunden Geschwister ihrer Patienten mit demselben Ergebnis, daß die phenylketonurischen Geschwister in ihrer geistigen Entwicklung nicht hinter ihren gesunden Geschwistern zurückstanden. Fünf der vor dem dritten Lebensmonat therapierten Patienten hatten ältere Geschwister mit spät behandelter Phenylketonurie im Alter von fünf bis acht Jahren mit einem Durchschnitts-IQ von 68 (Streubreite 55 - 83).

Diese und weitere ermutigende Ergebnisse (Kennedy, J.L.u.Mitarb. 1967; Hudson, F.P.u.Mitarb. 1970; Kang, E.S.u.Mitarb. 1970; Koch, R.u.Mitarb. 1970) über die Behandlung der Phenylketonurie im frühen Kindesalter sollten die gelegentlich vorgebrachten Zweifel an der Wirksamkeit der phenylalaninarmen Diät entkräften (Bessman, S.P. 1966; Hackney, I.M. u.Mitarb. 1968). Die Behauptung Bessmans, nach der jeder Beweis dafür

fehle, daß die früh entdeckten und behandelten Kinder ohne Behandlung je einen Hirnschaden erlitten hätten, wurde vielfach widerlegt und bedarf heute keiner weiteren Diskussion. Die von I.M.Hackney u.Mitarb. noch 1968 aufgeworfenen "offenen" Fragen, ob die frühe Behandlung überhaupt entscheidend sei, da die Hirnschädigung möglicherweise schon vor Geburt erfolgt, und ob die Intelligenzentwicklung dann überhaupt noch normal verlaufen könne, lassen sich heute gleichfalls definitiv beantworten: Die frühe Behandlung der Phenylketonurie ist entscheidend für den Effekt, die geistige Entwicklung verläuft dann in fast allen Fällen normal. Vorgeburtliche Hirnschäden durch die Phenylketonurie brauchen bei heterozygoten Müttern nicht in Betracht gezogen werden.

Der Auffassung von H.G.Birch und J.Tizard (1967) - auch diese Autoren sehen die Wirksamkeit selbst der frühen Diättherapie als noch nicht bewiesen an - , daß weder das Alter bei Behandlungsbeginn noch die biochemische Kontrolle während der Diät effektiv zu sein scheine, können wir uns gleichfalls nicht anschließen. So erreichten noch zehn unserer 36 retardierten Patienten bei Diätbeginn im 8.-52. Lebensmonat außergewöhnliche IQ-Anstiege von durchschnittlich 36 Punkten (Streubreite 24-56) (Tab.10). Es ist kaum anzunehmen, daß diese beachtliche Besserung der geistigen

Entwicklung angesichts der niedrigen EQ/IQ vor Behandlungsbeginn (Durchschnitts-Initial-EQ/IQ 52, Streubreite 31-66) ohne strikte Diättherapie erfolgt wäre, zumal die progrediente Hirnschädigung unbehandelter Patienten hinlänglich bekannt ist (s.auch Abb.7 und 8). Neun der zehn Patienten sind jetzt im Schulalter; sie wurden ein Jahr später eingeschult und besuchen Volks- und Sonderschulen im ersten Schuljahr, in einem Fall im dritten Schuljahr. Ob und in welcher Art spezielle Lernschwierigkeiten auftreten werden, läßt sich z.Zt. noch nicht übersehen. Bei den übrigen 26 retardierten Kindern waren in einigen Fällen noch IQ-Anstiege von 10 bis 20 Punkten bzw. nur geringe oder keine Besserungen der IQ-Werte festzustellen, obwohl unter dem Einfluß der Diät Besserungen von Verhaltensstörungen und Konzentrationsschwächen fast stets vermerkt wurden.

Bei derartigen Wertungen des Therapieerfolges muß berücksichtigt werden, daß sich der Intelligenzquotient bei unbehandelten Patienten mindestens bis zum 5.-8. Lebensjahr, eventuell noch länger, progredient verschlechtert (Bickel, H. u. Grüter, W. 1960;1961; Grüter, W. 1963). Daß bei retardierten und spät behandelten phenylketonurischen Kindern noch beachtliche IQ-Anstiege zu beobachten sind, haben auch P. Berman u. Mitarb. (1967) ausdrücklich betont.

Wenn mit dem Intelligenzquotienten auch nicht die gesamte Entwicklung erfaßt werden kann, so ist er dennoch ein vergleichbares Kriterium bei Untersuchungen über Entwicklungsfortschritte und Effektivität der Diättherapie, das uns unentbehrlich scheint und vorläufig von keiner anderen Meßmethode ersetzt werden kann.

Bisher fehlt im Schrifttum eine einheitliche Stellungnahme zu der wichtigen Frage, wann die Diättherapie beendet werden kann. I.M. Hackney u.Mitarb. (1968) berichteten über 13 spät behandelte und einen früh behandelten Patienten, die im Alter von fünf bis acht Jahren mit einem Durchschnitts-IQ von 58 (Streubreite 25-95) von der Diät abgesetzt wurden und deren weitere Entwicklung zwei bis neun Jahre lang verfolgt wurde. Sie beobachteten wie wir nur geringe Veränderungen der IQ-Werte außer bei einem Patienten, bei dem die Diät auf Grund absinkender Werte sowie Konzentrationsstörungen und gesteigerter Reizbarkeit wieder aufgenommen werden mußte.

Auch andere Autoren bemerkten Verhaltensstörungen bei zu früher Beendigung der Diättherapie, wie gesteigerte Reizbarkeit und Unruhe, Aggressions- und Destruktionstendenzen, autistisches Verhalten, ferner erneut auftretende Krampfanfälle und Anwachsen der Abnormitäten im Elektroenzephalo-

gramm (Blainey, J.D. u.Mitarb. 1956; Woolf, L.J. u.Mitarb. 1958; Koch, R. u.Mitarb. 1964; Clayton, B.E. u.Mitarb. 1966). R. Koch u.Mitarb. (1966 und 1967) sowie J.I.Langdell (1965) empfehlen die Fortsetzung der Diät bis zur Adoleszenz, möglicherweise lebenslang.

Im Gegensatz zu diesen Empfehlungen berichten andere Autoren über Beendigung der Diättherapie im Alter von drei bis sechs Jahren bei früh behandelten Patienten mit vorläufig zufriedenstellender Intelligenzentwicklung (Hackney, J.M. u.Mitarb. 1968; Armstrong, M.D. u.Mitarb. 1957, Horner, F.A. u.Mitarb. 1962; Vandeman, P.R. 1963; Hsia, D. 1966). Die Anzahl der publizierten Fälle ist jedoch gering, insbesondere können sich aber bei den erst kurzzeitigen Verlaufsbeobachtungen noch später Änderungen der IQ-Werte ergeben. Von den Autoren der länger zurückliegenden Mitteilungen fehlen leider weitere Verlaufsberichte bis auf eine Patientin Horners, die von R. Koch (1971) antikonvulsiv behandelt werden mußte und bei einem Intelligenzquotienten von über 80 an Lern- und Erfassungsstörungen litt. Wir selbst können uns bei dem derzeitigen Stand der Kenntnisse vorläufig nicht zu einer Beendigung der Diät vor dem achten Lebensjahr entschließen, unabhängig davon, ob die Therapie früh oder spät begonnen wurde.

D. Neue Gesichtspunkte und Ausblick

1. Neue Gesichtspunkte

Eine zusammenfassende kritische Bewertung der Diätbehandlung und ihrer möglichen Therapieerfolge bei phenylketonurischen Kindern auf der Basis einer psychometrischen Längsschnittuntersuchung stand im deutschen Sprachraum bisher noch aus. Unsere Verlaufsbeobachtungen an einem größeren Patientengut umfassen einen Zeitraum bis zu 15 Jahren.

Seit den von H.Bickel und Mitarbeitern veröffentlichten Erfahrungen über die Diätbehandlung (1960-1963) zeigt sich jetzt an dem untersuchten größeren Patientengut, daß normale geistige Entwicklung nicht - wie s.Zt. angenommen - bei Diätbeginn bis zum vierten, sondern nur bei Diätbeginn im ersten und zweiten, maximal dritten Lebensmonat zu erwarten ist.

Dieses Ergebnis über geistige Normalentwicklung bei frühbehandelten stoffwechselkranken Kindern wurde an einer Kontrollgruppe ihrer gesunden Geschwister überprüft. Es zeigte sich, daß die frühbehandelten kranken Kinder das gleiche Intelligenzniveau erreichten wie ihre gesunden Geschwister.

Die Notwendigkeit der Frühbehandlung wird noch dadurch unterstrichen, daß bereits bei Behandlungsbeginn nach dem zweiten Lebensmonat Entwicklungen sowohl im Streuungsbereich der subnormalen Intelligenz als auch der Imbezillität und Idiotie auftreten können.

Trotzdem werden selbst bei spätem Diätbeginn noch beachtliche Therapieerfolge mit Anstieg des Intelligenzquotienten erreicht, sodaß sich der bei später Diagnose der Phenylketonurie bereits eingetretene Schwachsinn mit Hilfe der Diättherapie als reversibel erweist.

In dieser Untersuchung konnte erstmals die Effektivität der strikten (= "sehr guten") biochemischen Kontrolle an einer Gruppe diättherapierter Kinder mit Phenylalaninblutwerten von 1-3 mg/100 ml im Vergleich zu Gruppen diättherapierter Kinder mit höheren Phenylalaninblutwerten während der Behandlung bewiesen werden.

Es zeigt sich, daß die strikte biochemische Kontrolle einen beachtlichen Einfluß auf die Intelligenzentwicklung nehmen kann. Bei Spätbehandlung ist nur noch

diese strikte biochemische Kontrolle positiv wirksam im Hinblick auf das unter der Diättherapie erreichbare Intelligenzniveau.

Mit dieser Auffassung und Beweisführung über die Effektivität der strikten biochemischen Kontrolle beziehen wir einen gegensätzlichen Standpunkt im Vergleich zu anderen Behandlungszentren, die eine biochemische Kontrolle mit höheren Phenylalaninblutwerten für den Behandlungserfolg als wirksam erachten.

2. Ausblick

Die in dieser Arbeit untersuchten Gruppen früh- und spät behandelter Patienten dürften für die PKU-Forschung von wissenschaftlichem Interesse sein, da zukünftig in geringerem Umfang unbehandelte und spät behandelte phenylketonurische Kinder auf Grund der in allen Bundesländern angelaufenen Massensuchtestprogramme erfaßt werden. Damit wird die Möglichkeit des Vergleichs von Extremgruppen geringer.

Der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg werden durch Massensuchtestprogramme jährlich etwa zehn bis zwanzig Neugeborene mit Phenylketonurie zur Behandlung zugeführt. In absehbarer Zeit wird somit die Gruppe der frühbehandelten Patienten auf insgesamt 100 Fälle ansteigen. Die bis jetzt an einer inhomogenen Gruppe erarbeiteten Ergebnisse können dann an einer sehr großen, in Bezug auf den Diätbeginn homogenen Gruppe überprüft werden.

In den nächsten Jahren werden wir an einer größeren Gruppe einen präziseren Nachweis darüber führen können, ob die Frühbehandelten sich nicht in ihrer geistigen Entwicklung von der Normalpopulation unterscheiden bzw. ob die Stabilität der normalen

geistigen Weiterentwicklung gegeben ist.

Ein besonderes Anliegen wird sein, die im Test objektivierete geistige Normalentwicklung auch am Außenkriterium der Schulreife und Schulbewährung zu überprüfen. Sollten sich spezielle Lernstörungen bei frühbehandelten, geistig normalentwickelten phenylketonurischen Kindern einstellen, müßten die Ursachen mit geeigneten psychologischen Testverfahren aufgedeckt werden.

Die bereits bei Übergang vom Bühler-Hetzer Entwicklungstest zum Binet-Kramer Intelligenztest statistisch überprüfte Korrelation der EQ/IQ-Werte wird bei jedem Kind im Alter von drei Jahren weiter durchgeführt. Hiermit wird eine weiterführende kritische Überprüfung der Anwendbarkeit dieses Entwicklungstests in Aussicht gestellt.

In Ergänzung zur Kontrollgruppe der gesunden Geschwister soll eine Kontrollgruppe über die Intelligenz der Eltern aufgestellt werden. Hierbei interessiert insbesondere die Intelligenz der Mutter, die möglicherweise einen Einfluß auf die Durchführung der Diät und die Einhaltung des Diätplanes hat.

Die Entwicklungs- und Intelligenztests, die die psychomotorische und geistige Entwicklung eines phenylketonurischen Kindes begleiten, sind - abgesehen vom wissenschaftlichen Interesse für die PKU-Forschung - auch als psychosoziale Hilfe für Eltern und Kind anzusehen bei auftretenden Fragen wie:

Eingliederung in die Einrichtungen der Lebenshilfe e.V., Eingliederung in den Kindergarten, Frage der Schulreife, Einschulung bzw. Umschulung in Sonderschulen, Übergang zu weiterführenden Schulen.

VII. STATISTIK - METHODEN UND ERGEBNISSE

Die Eigenart der untersuchten Stichprobe besteht in einem auf das Merkmal Phenylketonurie bezogenen Klinik-kollektiv behandelter und unbehandelter phenylketonurischer Kinder. Die Stichprobe umfaßt 61 Patienten und ist bezüglich des Beginns der Diättherapie inhomogen, da früh-, spät- und unbehandelte Phenylketonuriker in die Untersuchung mit einbezogen sind. In den nachfolgenden Varianzanalysen werden Mittelwertunterschiede eines quantitativen Merkmals, nämlich der Intelligenz-entwicklung bei phenylketonurischen Kindern, statistisch überprüft. Die in Kap. III formulierten Fragestellungen sind in den nachfolgenden sechs Nullhypothesen präzisiert und zusammengefaßt. An jede Nullhypothese schließen sich die statistischen Signifikanzprüfungen mit den für die Fragestellung und die Stichprobe geeigneten Methoden an. Die Ergebnisse werden jeweils in der "eigentlichen" Hypothese formuliert.

I H_0

Unbehandelte phenylketonurische Kinder haben bei PKU-Diagnose in verschiedenen Lebensaltern kein unterschiedliches Intelligenzniveau.

II H_o

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erzielen behandelte phenylketonurische Kinder kein unterschiedliches Intelligenzniveau.

III H_o

Behandelte phenylketonurische Kinder erzielen bei früherem und bei späterem Diätbeginn kein höheres Intelligenzniveau als unbehandelte phenylketonurische Kinder.

IV H_o a)

Die ab 1.-3. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

H_o b)

Die ab 10.-22. und ab 27.-53. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

V H_o

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erzielen früher behandelte phenylketonurische Kinder kein höheres Intelligenzniveau als ihre später behandelten phenylketonurischen Geschwister.

VI H₂O

Die Qualität der biochemischen Kontrolle hat keinen
Einfluß auf die Intelligenzentwicklung behandelter
phenylketonurischer Kinder.

I H₀

Unbehandelte phenylketonurische Kinder haben bei PKU-Diagnose in verschiedenen Lebensaltern kein unterschiedliches Intelligenzniveau.

Verglichen wurden die Mittelwerte der Initial-EQ/IQ der vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn (s.Tab.13a). Vor dem Vergleich von Mittelwerten mit der Varianzanalyse nach R.A.Fisher wurde der Test auf Varianzhomogenität nach M.S.Bartlett durchgeführt. Hiermit wurde die Gleichheit mehrerer Varianzen gleicher oder unterschiedlich großer Stichprobenumfänge auf die Prüfgröße χ^2 zurückgeführt. Es ergab sich ein $\chi^2 = 0,608$, das auf dem 50% Niveau nicht signifikant ist ($p > .80$, krit.Wert $\chi^2_{FG=3} = 1,00$). Damit ist die Gleichheit der Varianzen gegeben. (s.Tab.14).

Voraussetzung für die Durchführung sowohl des Tests auf Varianzhomogenität als auch der Varianzanalyse ist das Vorliegen gut normalverteilter Daten. Der Vergleich mit der Normalverteilung ergab für die um den jeweiligen Gruppenmittelwert streuenden EQ/IQ ein χ^2 von 7,92 ($p = .10$, krit.Wert $\chi^2_{FG=5} = 9,24$; $p = .20$, krit.Wert $\chi^2_{FG=5} = 7,29$), das nicht signifikant ist. Damit kann die Normalverteilung der vorliegenden Daten angenommen werden. (s.Tab.15)

Die Voraussetzungen zur Durchführung der Varianzanalyse sind somit gegeben. Mit der Varianzanalyse nach R.A. Fisher wurden die mehr als zufälligen Abweichungen der Mittelwerte der vier Stichproben geprüft. Die Varianzanalyse ergab einen F-Wert von 42,81 ($p < .01$, krit.Wert $F_{FG=3/57} = 4,13$), der sehr signifikant ist; d.h. die Mittelwerte sind nicht alle gleich.(s.Tab.13b).

Der Vergleich der Mittelwerte von Gruppe I und II nach dem Trend-Test von B.J.Winer (Einzelvergleiche von Gruppen) ergab einen F-Wert von 35,68 ($p < .01$, krit. Wert $F_{FG=1/57} = 7,08$), der sehr signifikant ist. Somit ist das Absinken des Intelligenzniveaus mit ansteigendem Lebensalter bewiesen. Der Einzelvergleich von Gruppe II und III sowie von Gruppe III und IV fällt wegen der geringen EQ/IQ-Differenzen nicht mehr signifikant aus (s.Tab.16). Der Vergleich von Gruppe II und IV dagegen ist sehr signifikant mit einem F-Wert von 9,55 ($p < .01$, krit. Wert $F_{FG=1/57} = 7,08$).

Die Nullhypothese kann zu Gunsten der Alternativhypothese mit hoher Signifikanz zurückgewiesen werden:

H_1

Unbehandelte phenylketonurische Kinder haben bei PKU-Diagnose in verschiedenen Lebensaltern bereits unterschiedliche Intelligenzniveaus. Normale Intelligenz ist nur in den ersten drei Lebensmonaten festzustellen; danach sinkt das Intelligenzniveau progredient ab.

11 H₀

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erhielten behandelte phenylketonurische Kinder kein unterschiedliches Intelligenzniveau.

Verglichen wurden die Mittelwerte der letzten EQ/IQ der vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn (s.Tab.17a). Vor dem Vergleich von Mittelwerten mit der Varianzanalyse nach R.A.Fisher wurde der Test auf Varianzhomogenität nach M.S.Bertlett durchgeführt. Hiermit wurde die Gleichheit mehrerer Varianzen gleicher oder unterschiedlich großer Stichprobenumfänge auf die Prüfgröße χ^2 zurückgeführt. Es ergab sich ein $\chi^2 = 6,46$, das auf dem 5% Niveau nicht signifikant ist (krit.Wert $\chi^2_{FG=3} = 7,815$). Damit ist die Gleichheit der Varianzen gegeben. (s.Tab.18).

Voraussetzung für die Durchführung sowohl des Tests auf Varianzhomogenität als auch der Varianzanalyse ist das Vorliegen gut normalverteilter Daten. Der Vergleich mit der Normalverteilung ergab für die um den jeweiligen Gruppenmittelwert streuenden EQ/IQ ein χ^2 von 5,43 ($p = .30$, krit.Wert $\chi^2_{FG=5} = 6,06$; $p = .50$, krit.Wert $\chi^2_{FG=5} = 4,35$), das nicht signifikant ist. Damit kann die Normalverteilung der Daten angenommen werden. (s.Tab.19).

Die Voraussetzungen zur Durchführung der Varianzanalyse sind somit gegeben. Mit der Varianzanalyse nach R.A. Fisher wurden die mehr als zufälligen Abweichungen der Mittelwerte der vier Stichproben geprüft. Die Varianzanalyse ergab einen F-Wert von 25,18 ($p < .01$, krit.Wert $F_{FG=3/57} = 4,13$), der sehr signifikant ist,

d.h. die Mittelwerte sind nicht alle gleich (s.Tab.17b).

Der Vergleich der Mittelwerte von Gruppe I und II nach dem Trend-Test von B.J.Winer (Einzelvergleiche von Gruppen) ergab einen F-Wert von 22,0 ($p < .01$, krit.Wert $F_{FG=1/57} = 7,08$), der sehr signifikant ist. Der Einzelvergleich von Gruppe II und III, III und IV, ist nicht signifikant. Der Vergleich von Gruppe II und IV ist dagegen signifikant mit einem F-Wert von 6,73 ($p < .05$, krit.Wert $F_{FG=1/57} = 4,00$). (s.Tab.20)

Die Nullhypothese kann zu Gunsten der Alternativhypothese mit hoher Signifikanz zurückgewiesen werden:

H_1

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erzielen behandelte phenylketonurische Kinder ein unterschiedliches Intelligenzniveau. Normale Intelligenz resultiert nur aus dem Beginn der Diättherapie wie bei Gruppe I im 1.-3.Lebensmonat .

III H₀

Behandelte phenylketonurische Kinder erzielten bei frühem und bei späterem Diätbeginn kein höheres Intelligenzniveau als unbehandelte phenylketonurische Kinder.

- a) Verglichen wurden die Initial-EQ/IQ, gemittelt über alle Diätbeginne und Diäteeinstellungen in den vier Gruppen, mit den End-EQ/IQ, gemittelt über alle Diätbeginne und Diäteeinstellungen in den vier Gruppen.

Vor dem Mittelwertvergleich mit dem t-Test wurde die Varianzgleichheit mit dem F-Test überprüft (s.Tab.22). Es ergab sich ein F-Wert von 1,31 ($p > .10$, krit.Wert $F_{FG=60/60} = 1,40$), der auf dem 10%-Niveau nicht signifikant ist, d.h. die Gleichheit der Varianzen ist gegeben.

Der Vergleich der Mittelwerte der Initial- und End-EQ/IQ, gemittelt über alle Diätbeginne und Diäteeinstellungen, ergab einen t-Wert von 2,31 ($p < .05$, krit.Wert $t_{FG=120} = 1,98$), der auf dem 5%-Niveau noch signifikant ist. (s.Tab.21a).

- b) Dann wurden die Initial- und End-EQ/IQ in den vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn, verglichen.

Zuvor wurden die jeweiligen Varianzen mit dem F-Test auf Gleichheit überprüft. Es ergaben sich F-Werte von:

$F(\text{Gruppe I}) = 1,09$ ($p > .10$, krit.Wert $F_{FG=21/21} = 1,78$),
 $F(\text{Gruppe II}) = 1,84$ ($p > .10$, krit.Wert $F_{FG=10/10} = 2,32$),
 $F(\text{Gruppe III}) = 1,94$ ($p > .05$, krit.Wert $F_{FG=20/20} = 2,12$),
 $F(\text{Gruppe IV}) = 2,66$ ($p > .10$, krit.Wert $F_{FG=6/6} = 3,05$),

die nicht signifikant sind, d.h. die Gleichheit der jeweiligen Varianzen ist gegeben (s.Tab.21a).

Der Vergleich der Initial- und End-EQ/IQ ergab in den vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn, t-Werte von:

$t(\text{Gruppe I}) = 2,75$ ($p < .01$, krit. Wert $t_{FG=42} = 2,71$),
 $t(\text{Gruppe II}) = 1,52$ ($p > .10$, krit. Wert $t_{FG=20} = 1,72$),
 $t(\text{Gruppe III}) = 1,68$ ($p > .10$, krit. Wert $t_{FG=40} = 1,68$),
 $t(\text{Gruppe IV}) = 0,73$ ($p > .10$, krit. Wert $t_{FG=12} = 1,78$),

die in Gruppe I statistisch sehr signifikante, in den Gruppen II bis IV statistisch keine signifikanten Unterschiede zeigten, da bei zunehmend späterem Diätbeginn die Streuungen der EQ/IQ um den jeweiligen Gruppenmittelwert zu groß wurden. (s.Tab.21b).

- c) Weiterhin wurden der End-EQ/IQ der Gruppe II mit dem Initial-EQ/IQ der Gruppe III sowie der End-EQ/IQ der Gruppe III mit dem Initial-EQ/IQ der Gruppe IV verglichen (Einteilung der Gruppen nach Diätbeginn). Hierbei werden die Mittelwerte der EQ/IQ nach Langzeitbehandlung mit den EQ/IQ verglichen, die infolge Nichtbehandlung bereits abgesunken sind.

Der Vergleich auf Varianzenhomogenität ergab F-Werte von:

$F(\text{Gruppe II End-EQ/IQ, Gruppe III Initial-EQ/IQ}) = 1,31$
 ($p > .05$, krit. Wert $F_{FG=10/20} = 2,35$),
 $F(\text{Gruppe III End-EQ/IQ, Gruppe IV Initial-EQ/IQ}) = 1,94$
 ($p > .05$, krit. Wert $F_{FG=20/6} = 3,81$),
 die nicht signifikant sind, womit die Varianzengleichheit gegeben ist. (s.Tab.22).

Der Vergleich der jeweiligen Gruppenmittelwerte mit dem t-Test ergab t-Werte von:

$t(\text{Gruppe II End-EQ/IQ, Gruppe III Initial-EQ/IQ}) = 3,54$
 ($p < .01$, krit. Wert $t_{FG=30} = 2,75$),
 $t(\text{Gruppe III End-EQ/IQ, Gruppe IV Initial-EQ/IQ}) = 2,22$
 ($p < .05$, krit. Wert $t_{FG=26} = 2,06$),
 die sehr signifikant bzw. signifikant sind (s.Tab.22).

Somit erreichen behandelte phenylketonurische Kinder auch bei späterem Diätbeginn ein signifikant höheres Intelligenzniveau als unbehandelte phenylketonurische Kinder.

Die Nullhypothese kann zu Gunsten der Alternativhypothese mit hoher Signifikanz zurückgewiesen werden:

H_1

Behandelte phenylketonurische Kinder erzielen bei frühem und bei späterem Diätbeginn ein höheres Intelligenzniveau als unbehandelte phenylketonurische Kinder.

IV H_O a)

Die ab 1.-3. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

H_O b)

Die ab 10.-22. und ab 27.-53. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

Verglichen wurden die EQ/IQ-Mittelwerte behandelter phenylketonurischer Kinder, unterteilt in Gruppen nach Diätbeginn, mit dem IQ-Mittelwert der Gruppe ihrer gesunden Geschwister. (s.Tab.4).

Varianzenhomogenität war nur bei dem Mittelwertvergleich der Gruppe I der behandelten phenylketonurischen Kinder mit der Gruppe der gesunden Geschwister gegeben (s.Tab.). Deshalb wurde der Mittelwertvergleich bei allen Gruppen mit dem t-Test nach B.L.Welch durchgeführt.

Der Mittelwertvergleich ergab t-Werte von (s.Tab.24):

1. t (gesunde Geschwister - Gruppe I) = 0,86
($p > .20$, krit.Wert $t_{FG=50} = 1,299$)
2. t (gesunde Geschwister - Gruppe II) = 5,1
($p < .01$, krit.Wert $t_{FG=22} = 2,819$)
3. t (gesunde Geschwister - Gruppe III) = 4,15
($p < .01$, krit.Wert $t_{FG=11} = 3,106$),

die im ersten Vergleich auf dem 20%-Niveau nicht signifikant und in den beiden anderen Vergleichen auf dem 1%-Niveau sehr signifikant sind.

Die Nullhypothese H_0 a) kann nicht abgelehnt werden.

Die Nullhypothese H_0 b) kann zu Gunsten der Alternativhypothese mit sehr hoher Signifikanz zurückgewiesen werden:

H_1

Nur die ab 1.-3. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister. Die nach dem dritten Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen unter der Diättherapie nicht das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

V H₂O

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erzielten früher behandelte phenylketonurische Kinder kein höheres Intelligenzniveau als ihre später behandelten phenylketonurischen Geschwister.

Verglichen wurde der EQ/IQ-Mittelwert der ab 1.-3. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder (Gruppe I) mit dem EQ/IQ-Mittelwert der ab 5.-35. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Geschwister (Gruppe II) sowie der EQ/IQ-Mittelwert der ab 5.-26. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder (Gruppe III) mit dem EQ/IQ-Mittelwert der ab 9.-69. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Geschwister (Gruppe IV). (s.Tab.5).

Die Varianzenhomogenität wurde mit dem F-Test überprüft. Es ergaben sich F-Werte von (s.Tab.25):

$F(\text{Gruppe I-Gruppe II}) = 1,14$ ($p > .10$, krit. Wert $F_{FG=6/7}=2,83$),
 $F(\text{Gruppe III-Gruppe IV}) = 1,87$ ($p > .10$, krit. Wert $F_{FG=4/6}=3,18$)

Damit ist die Gleichheit der Varianzen gegeben.

Der Mittelwertvergleich wurde mit dem t-Test durchgeführt; es ergaben sich t-Werte von (s.Tab.26):

$t(\text{Gruppe I-II}) = 6,12$ ($p < .01$, krit. Wert $t_{FG=13} = 3,01$).
 $t(\text{Gruppe III-IV}) = 1,59$ ($p > .10$, krit. Wert $t_{FG=10} = 1,81$).

Der Mittelwertvergleich von Gruppe I-II ist sehr signifikant. Der Mittelwertvergleich von Gruppe III-IV ist wegen der hohen Varianzen nicht mehr signifikant.

Die Nullhypothese kann bei dem Mittelwertvergleich von Gruppe I-II zu Gunsten der Alternativhypothese mit hoher

Signifikanz zurückgewiesen werden:

H₁

Bei verschiedenem Beginn der Diättherapie erzielen die ab 1.-3. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder ein höheres Intelligenzniveau als ihre ab 5.-35. Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Geschwister.

Normale Intelligenzentwicklung resultiert nur aus dem Beginn der Diättherapie wie bei Gruppe I im 1.-3. Lebensmonat.

VI H₀

Die Qualität der biochemischen Kontrolle hat keinen Einfluß auf die Intelligenzentwicklung behandelter phenylketonurischer Kinder.

56 behandelte phenylketonurische Kinder wurden mit ihren Initial- und End-EQ/IQ-Werten in eine 3 x 3 Gruppenmatrix aufgeteilt, wobei die Zeilen einer Gruppenbildung dem Diätbeginn und die Spalten einer Gruppenbildung der biochemischen Kontrolle entsprechen (s.Tab.26).

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit der Dreiweg-Varianzanalyse (B.J.Winer, S.319, 337) nach dem für diese Fragestellung maßgeblichen Modell des "Split-Plot Design" (B.J.Winer, S.191) mit wiederholten Messungen, bei dem zwei Faktoren, nämlich der Diätbeginn und die biochemische Kontrolle, unabhängig und ein Faktor, nämlich der Zeitpunkt der ersten und letzten Messung bezogen auf Intelligenz, abhängig sind. Bei dem unterschiedlichen Umfang der Gruppen wurde die "Unweighted-Means Analysis" durchgeführt (B.J. Winer, S.374). (s.Tab.27).

Die Dreiweg-Varianzanalyse hatte folgende Ergebnisse (s.Tab.28):

Für den Faktor D (=Diätbeginn) ergab sich ein F-Wert von $F = 28,08$ ($p < .01$, krit. Wert $F_{FG=2/47} = 5,18$), der auf dem 1% Niveau sehr signifikant ist; d.h. der Diätbeginn ist ein entscheidender Faktor für den Zeitpunkt sowohl der ersten als auch der letzten Messung bezogen auf die Intelligenz.

Die Wechselwirkung $D \times I$, zwischen Diätbeginn(=D) und Zeitpunkt der ersten und letzten Messung in Bezug auf die Intelligenz(=I) ist nicht signifikant, d.h. die Ver-

läufe des Zeitpunktes der ersten und letzten Messung in Bezug auf die Intelligenz sind bei verschiedenem Diätbeginn parallel. Somit wird die Intelligenz nicht verbessert, sondern im Niveau gehalten; aus der Hypothese III ist bekannt, daß bei der Gruppe I bezogen auf den Diätbeginn eine Tendenz zur Anhebung des Intelligenzniveaus auf dem 1%-Niveau besteht.

Zwischen dem Zeitpunkt der ersten und letzten Messung bezogen auf die Intelligenz (Faktor I) besteht ein signifikanter Unterschied, wenn der Diätbeginn und die biochemische Kontrolle nicht berücksichtigt werden ($F = 37,33$ $p < .01$, krit. Wert $F_{FG=1/47} = 7,31$).

Die Wechselwirkung zwischen biochemischer Kontrolle und Zeitpunkt der ersten und letzten Messung bezogen auf die Intelligenz (Faktor K x I) ist auf dem 1%-Niveau signifikant ($F = 5,40$ $p < .01$, krit. Wert $F_{FG=2/47} = 5,18$); d.h. der Zeitpunkt der ersten Messung bezogen auf die Intelligenz verhält sich über die drei verschiedenen biochemischen Kontrollen anders als der Zeitpunkt der letzten Messung bezogen auf die Intelligenz.

Mit der Methode der "Simple-Main-Effects" (B.J.Winer, S.278) wurden die Mittelwerte der drei Gruppen, unterteilt nach der Qualität der biochemischen Kontrolle, hinsichtlich des Zeitpunktes der ersten und der letzten Messung bezogen auf die Intelligenz verglichen. Es ergaben sich folgende F-Werte (s.Tab.29):

F (Gruppe I) = 66,6 ($p < .001$, krit. Wert $F_{FG=1/47} = 12,61$)
 F (Gruppe II) = 9,37 ($p < .01$, krit. Wert $F_{FG=1/47} = 7,31$)
 F (Gruppe III) = 5,17 ($p < .05$, krit. Wert $F_{FG=1/47} = 4,08$),

die für die Gruppe I auf dem 1%-Niveau hochsignifikant, für Gruppe II auf dem 1%-Niveau sehr signifikant und für Gruppe III auf dem 5%-Niveau noch signifikant sind. Bei der Mittlung über alle Diätanfänge ist in den Gruppen, bezogen auf die biochemische Kontrolle, kein Alterseffekt enthalten, was an der nicht signifikanten Wechselwirkung zwischen Diätbeginn, biochemischer Kontrolle und Zeitpunkt der ersten und letzten Messung in Bezug auf die Intelligenz (Faktor D x K x I) erkennbar ist. ($F = 1,98$ $p > .05$, krit. Wert $F_{FG=4/47} = 2,61$).

Die Nullhypothese kann zu Gunsten der Alternativhypothese mit hoher Signifikanz zurückgewiesen werden:

H_1

Die Qualität der biochemischen Kontrolle hat, besonders bei "sehr guter" Einstellung einen beachtlichen Einfluß auf die Intelligenzentwicklung phenylketonurischer Kinder.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde die Auswirkung der phenylalaninarmen Diättherapie auf die geistige Entwicklung von Kindern mit Phenylketonurie bei Langzeitbehandlung, da diese Stoffwechselkrankheit ohne Behandlung meist hochgradigen Schwachsinn zur Folge hat.
2. In die Untersuchung wurden 80 diätbehandelte phenylketonurische Kinder im Lebensalter von einem Jahr bis zu 14 Jahren und acht unbehandelte Phenylketonuriker im Lebensalter von neun bis zu 40 Jahren einbezogen.
3. Bei den psychometrischen Verlaufsuntersuchungen über die geistige Entwicklung der diätbehandelten Kinder kamen folgende psychodiagnostische Testverfahren zur Anwendung: Bühler-Hetzer Kleinkindertests, Binet-Kramer Intelligenztest, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder und Erwachsene.
4. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist der primär entscheidende Faktor für die Wirksamkeit der Diättherapie und den Behandlungserfolg. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen Lebensalter bei Therapiebeginn und Intelligenzentwicklung. Aus der statistischen Unter-

suchung ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß unbehandelte phenylketonurische Kinder bei Diagnose der Phenylketonurie in verschiedenen Lebensaltern bereits ein unterschiedliches Intelligenzniveau haben. Altersgemäße psychomotorische Entwicklung ist bei unbehandelten Kindern nur in den ersten drei Lebensmonaten festzustellen; danach sinkt das Entwicklungs- bzw. Intelligenzniveau unbehandelter Kinder progredient ab.

5. Geistige Normalentwicklung kann nur bei Frühbehandlung erwartet werden. Eine Verzögerung des Therapiebeginns um nur wenige Wochen führt nicht mehr zu optimalen Resultaten. Das unterstreicht die Bedeutung der Früherfassung der Phenylketonurie mit Massensuchtestprogrammen. Aus der statistischen Untersuchung ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß bei Therapiebeginn in verschiedenen Lebensaltern behandelte phenylketonurische Kinder ein unterschiedliches Intelligenzniveau erzielen. Geistige Normalentwicklung resultiert nur aus dem Beginn der Diättherapie im ersten bis spätestens dritten Lebensmonat.
6. Jedes Kind, bei dem die Diagnose im ersten bis vierten Lebensjahr gestellt wird, sollte der Diättherapie zuge-

führt werden. In Einzelfällen sind Behandlungsversuche noch bei späterer Diagnose gerechtfertigt. Auch bei spätem Therapiebeginn sind noch Entwicklungsfortschritte möglich und es können vereinzelt beachtliche Anstiege des Intelligenzquotienten erfolgen. Bei schwerstgeschädigten Patienten mit Intelligenzquotienten unter 40 ist die Diät meist unwirksam. Aus der statistischen Untersuchung ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß behandelte phenylketonurische Kinder sowohl bei frühem als auch bei spätem Diätbeginn ein höheres Intelligenzniveau erzielen als unbehandelte phenylketonurische Kinder.

7. Die seit dem ersten Trimenon behandelten Patienten unterscheiden sich in ihrer geistigen Entwicklung nicht von ihren gesunden Geschwistern. Die spät behandelten Geschwister mit Phenylketonurie sind vergleichsweise debil oder imbezill, die unbehandelten sind fast stets idiotisch und werden in Anstalten betreut.

Aus der statistischen Untersuchung ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß nur bei Therapiebeginn während der ersten drei-Lebensmonate die behandelten phenylketonurischen Kinder das gleiche Intelligenzniveau erreichen wie ihre gesunden Geschwister. Die nach dem dritten Lebensmonat behandelten phenylketonurischen Kinder erreichen

nicht das gleiche Intelligenzniveau wie ihre gesunden Geschwister.

Weiterhin ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß früh behandelte Geschwister ein höheres Intelligenzniveau erzielen als ihre spät behandelten Geschwister.

8. In welchem Alter die Diättherapie beendet werden kann, ist bis heute nicht eindeutig entschieden. Da Behandlungserfolge noch bis zum achten und zehnten Lebensjahr gesehen werden, führen wir die Diät bis zu diesem Alter fort und gehen dann auf eine eiweißarme Normalkost über. Die weitere Entwicklung der Patienten wird sorgfältig verfolgt.

9. Die biochemische Kontrolle ist der sekundär entscheidende Faktor für die Wirksamkeit der Diättherapie und Voraussetzung für das noch erreichbare Intelligenzniveau. Die biochemische Kontrolle zielt auf Phenylalaninblutspiegel von 1-4 mg/100 ml. Nach unseren bisherigen Erfahrungen werden mit dieser Einstellung die besten Therapieerfolge erreicht. Bis heute ist noch nicht erwiesen, ob Blutspiegel mit Werten zwischen 4 und 12 mg/100 ml während längerer Behandlungsperioden für das frühkindliche Gehirn wirklich harmlos sind;

diskrete Hirnschäden könnten sich erste Jahre später manifestieren.

Aus der statistischen Untersuchung ergibt sich mit hoher Signifikanz, daß besonders die "sehr gute" Einstellung von 1-4 mg/100 ml einen beachtlichen Einfluß auf die Intelligenzentwicklung phenylketonurischer Kinder hat. Bei Spätbehandlung ist nur noch die "sehr gute" Einstellung positiv wirksam.

10. Unter der Annahme eines autosomal rezessiven Erbgangs liegt bei unserem Patientengut das Vorkommen der Phenylketonurie in der Geschwisterreihe im Bereich der normalen Zufallsabweichung.

IX.. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anastasi, A.,
Foley, J.P.: Differential Psychology, 2.Aufl.
1949. In: Hofstätter P.R. (Hrsg.):
Fischer Lexikon Psychologie, Bd.6
(Frankfurt 1958), S.19,20,333.
2. Armstrong, M.D.,
Tyler, F.H.: Studies on phenylketonuria.I:
Restricted phenylalanine intake
in phenylketonuria.
J.clin.Invest.34 (1955), 565.
3. Armstrong, M.D.,
Low, N.L.,
Bosma, J.F.: Studies on phenylketonuria.IX.
Further observations on the effect
of phenylalanine-restricted diet
on patients with phenylketonuria.
Amer.J.clin.Nutr.5 (1957), 543.
4. Baumeister, A.A.: The effects of dietary control on
intelligence in phenylketonuria.
Amer.J.ment.Defic.71 (1967), 840.
5. Berman, Phyllis W.,
Weisman, H.A.,
Graham, F.K.: Intelligence in treated phenyl-
ketonuric children: a developmental
study.
Child Develop.37 (1966), 731.
6. - Effectiveness of dietary treatment
in phenylketonuria: What is the
proof?
Develop.Med.Child Neurol.9 (1967), 411
7. Bernstein, F. Zusammenfassende Betrachtungen
über die erblichen Blutstrukturen
des Menschen.
Zt.f.induktive Abstammungs-u.Ver-
erbungslehre 37 (1925), 237
8. Berry, Helen K.,
Sutherland, Betty S.,
Umbarger, Barbara,
O'Grady, D.: Treatment of phenylketonuria.
Amer.J.Dis.Child.113 (1967), 2.

9. Bessman, S.P.: Legislation and advances in medical knowledge - acceleration or inhibition?
J.Pediat.69 (1966), 334.

10. Bickel, H.: Aminoaciduria in childhood.
Phil.D.Thesis, Univ. of Birmingham, 1952.

11. - Neuere Erkenntnisse zum metabolisch genetischen Schwachsinn. In: Stur, O (Hrsg.): Verhandlungen des zweiten internationalen Kongresses über psychische Entwicklungsstörungen im Kindesalter, Wien 1961. Basel-New York 1963, S.40.

12. - Die Prophylaxe von Hirnschäden verursacht durch Enzymopathien. In: Elert, R., K.A.Hüter (Hrsg.): Referate und Diskussionsbemerkungen Ärztetagung Düsseldorf 1966. Stuttgart 1966, S.187.

13. - A critical assessment of the dietary treatment of phenylketonuria. Experience with 45 cases over the last 6 years. In: Anderson, J.A., K.F.Swaiman (Hrsg.): Phenylketonuria and Allied Metabolic Diseases (Washington 1967), S.99.

14. Bickel, H., Phenylketonurie. Eine Anleitung zu ihrer Behandlung mit phenylalanin-armer Diät. In: Gerber Kinder Kost Bremer, H.J.: (Hrsg.): Diätetik in der Pädiatrie. Hamburg 1966/67, S.46.

15. .- Über die Phenylketonurie. Die Durchführung der phenylalaninarmen Diät. Dtsch.med.Wschr.92 (1967), 700 ff.

16. Bickel, H., Metabolische Schwachsinnformen. Cleve, H.: In: Becker, P.E. (Hrsg.): Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden. Bd.V/2, S.215 ff. Verlag G.Thieme, Stuttgart 1967.

17. Bickel, H.,
Gerrard, J.,
Hickmans, E.M.: Influence of phenylalanin intake
on phenylketonuria.
Lancet 1953/II, 312.
18. - The influence of phenylalanine intake
on the chemistry and behavior of
a phenylketonuric child.
Acta paediat.(Uppsala) 43, (1954), 64.
19. Bickel, H.,
Grüter, W.: The dietary treatment of phenyl-
ketonuria. Experiences during the
past nine years.
In: Bowman, P. L., H.V.Mautner (Hrsg.):
Mental Retardation (New York 1960),
S.272.
20. - Prophylaxe und Behandlung der Phenyl-
ketonurie - eine Zwischenbilanz.
Dtsch.med.Wschr.86(1961), 39.
21. Bickel, H.,
Kaiser-Grubel, Silvia: Über die Phenylketonurie. Psychome-
trische Erfolgsbeurteilung der
phenylalaninarmen Diät bei phenyl-
ketonurischen Kindern.
Dtsch.med.Wschr.96 (1971), 1415 ff.
22. Birch, H.G.,
J. Tizard: The dietary treatment of phenyl-
ketonuria: not proven?
Develop.Med.Child Neurol.9 (1967), 9.
23. Blainey, J.D.,
Guilliford, R.: Phenylalanine-restricted diets in
the treatment of phenylketonuria.
Arch.Dis.Childh.31 (1956), 452.
24. Bühler, Charlotte,
Hetzer, Hildegard: Kleinkindertests. Entwicklungstests
vom 1. bis 6. Lebensjahr. 3.Aufl.
Verlag J.A.Barth, München 1961.
25. Busemann, A.: Psychologie der Intelligenzdefekte.
Verlag E.Reinhardt, München 1959, 611 S
26. Centerwall, W.R.,
Centerwall, Siegfried A.: Phenylketonuria. An inherited meta-
bolic disorder with mental retar-
dation.
Children's Bureau publication No.
388, US.Department of Health, Educa-
tion and Welfare, Washington D.C.,
20402 1965, S.2-3.

27. Clayton, B.E.,
Moncrieff, A.A.,
Pampiglione, H.,
Shepherd, J.: Biochemical and EEG studies in
phenylketonuric children during
phenylalanine tolerance tests.
Arch.Dis.Childh.41 (1966), 267.
28. Bicken, W.D.; von: Der Guthrie-Test, eine Methode
zur Phenylalaninbestimmung im
Blut. Seine Verwendung zur Früh-
erfassung der Phenylketonurie
und zu ihrer diätetischen Einstel-
lung. Med.Diss. Marburg 1966.
29. Fölling, A.: Über Ausscheidung von Phenylbrenz-
traubensäure in den Harn als
Stoffwechselanomalie in Verbin-
dung mit Imbezillität.
Z.physiol.Chem. : 227 (1934), 169.
30. Fölling, A.;
Mohr, O.L.,
Rudd, L.: Oligophrenia phenylpyruvica: A re-
cessive syndrome . In: man.Dybwad,
Oslo (1945), 44.
31. Garrod, A.E.: Inborn errors of metabolism.
Lancet 1908/II, 1,73,142,214.
32. Grüter, W.: Angeborene Stoffwechselstörungen
und Schwachsinn am Beispiel der
Phenylketonurie.
In: Bürger-Prinz, H.(Hrsg.):
Forum der Psychiatrie Nr.5,
Verlag F.Enke, Stuttgart 1963, 150 S
33. Grüttner, R.,
Maisch, H.,
Bartelheimer, H.K.: Evaluation of late initiation of
therapy.
In: Bickel, H., F.P.Hudson, L.I.Woolf
(Hrsg.): Phenylketonuria and some
other Inborn Errors of Amino acid
Metabolism. Verlag G.Thieme,
Stuttgart 1971, S.277 ff.
34. Guthrie, R.,
Susi, A.: Blood Screening for Phenylketonuria.
Tenth Int.Congr. on Pediatrics.
Lisbon, Spain 1962.
35. - A simple phenylalanine method for
detecting phenylketonuria in large
populations of newborn infants.
Pediatrics 32 (1963), 338.

36. Guilford, J.P.: Fundamental statistics in psychology and education, 3.Aufl., New York 1956.
37. Hackney, I.M.,
Hanley, W.B.,
Davidson, W.,
Linsao, L.: Phenylketonuria: Mental development, behaviour and termination of low phenylalanine diet. J.Pediat.72 (1968), 646.
38. Hardy, G.H.: Mendelian proportions in a mixed population. Science 28 (1908), 49-50.
39. Hellpach, W.: Klinische Psychologie. 2.Aufl. Verlag G.Thieme, Stuttgart, 1949.
40. Hetzer, Hildegard: Entwicklungstestverfahren. Aufbau, Ausbau und praktische Anwendung. 2.Aufl., Verlag Dr.Piorowski, Lindau 1954, 112 S.
41. Horner, F.A.,
Streamer, C.W.,
Alejandrino, L.H.,
Reed, L.H.,
Ibbott, F.: Termination of dietary treatment of phenylketonuria. New.Eng.J.Med.266 (1962), 79.
42. Hsia, D.Y.Y.: Phenylketonuria: A study of human biochemical genetics. Pediatrics 38 (1966), 173.
43. Hudson, F.P.: Termination of dietary treatment of phenylketonuria. Arch.Dis.Childh.42 (1967), 198.
44. Hudson, F.P.,
Mordaunt, Virginia L.,
Leahy, Irene: Evaluation of treatment begun in first three months of life in 184 cases of phenylketonuria. Arch.Dis.Childh.45 (1970), 5.
45. Jervis, G.A.: Phenylpyruvic oligophrenia; introductory study of 50 cases of mental deficiency associated with excretion of phenylpyruvic acid. Arch.Neurol.Psychiat.38 (1937), 944.
46. - The genetics of phenylpyruvic oligophrenia. A contribution to study of influence of heredity on mental defect. J.Ment.Sci.85 (1939), 719.

47. - Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system.
Proc.Soc.Exp.Biol.82 (1953), 514.
48. - Detection of heterozygotes for phenylketonuria.
Clin.Chim.Acta 5 (1960), 471.
49. Kaelin, A.: Statistische Prüf-und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material mit Anwendung auf das Retinagliom.
Arch.Julius Klaus-Stiftung Bd.30 (1955), 263.
50. Kaiser, Silvia,
Bickel, H.: Psychological and developmental evaluation of phenylketonuric patients treated with a phenylalanine-restricted diet. In:
Bickel, H., F.P.Hudson, L.I.Woolf (Hrsg.): Phenylketonuria and some other Inborn Errors of Amino acid Metabolism. Verlag G.Thieme 1971, S.123 ff.
51. Kang, Ellen S.,
Sollee, Natalie D.,
Gerald, P.S.: Results of treatment and termination of the diet in phenylketonuria (PKU).
Pediatrics 46 (1970), 881.
52. Kennedy, J.L.,
Wertelecki, W.,
Gates, L.,
Sperry, Barbara P.,
Cass, Victoria M.: The early treatment of phenylketonuria.
Amer.J.Dis.Child.113 (1967), 16.
53. Knoll, Elisabeth: Psychologisches Testprogramm bei früh diagnostizierten und behandelten Phenylketonurie-Kindern und ihren Familien.
Pädiatrie u.Pädologie 5 (1969), 281-289.

54. Koch, R.: Letter to Dr. Vandeman.
Amer.J.Dis.Child.107 (1964), 537.
55. - Diskussionsbemerkung. In: Bickel, H.,
F.P.Hudson, L.I.Woolf(Hrsg.):
Phenylketonuria and some other Inborn
Errors of Amino acid Metabolism.
Verlag G.Thieme, Stuttgart 1971,
S.328.
56. Koch, R.,
Acosta, Phyllis,
Fishler, K.: Observations of phenylketonuria.
In:Anderson,J.A., K.F.Swaiman(Hrsg.):
Phenylketonuria and Allied Metabolic
Diseases(Washington 1966), S.123.
57. Koch, R.,
Acosta, Phyllis,
Fishler, K.,
Schaeffler, Graciela,
Wohlers, Audry: Clinical observations on phenylketon-
uria.
Amer.J.Dis.Child.113 (1967), 6.
58. Koch, R.,
Fishler, K.,
Schild, Sylvia,
Ragsdale, Nancy: Clinical aspects on phenylketonuria.
Mental retardation 2, (1964), 47.
59. Koch, R.,
Shaw, K.N.F.,
Acosta, Phyllis B.,
Fishler, K.,
Schaeffler, Graciela,
Wenz, Elisabeth,
Wohlers, Audry: An approach to management of phenyl-
ketonuria.
J.Pediat.76 (1970), 815.
60. Kramer, Josefina: Intelligenztest. Mit einer Einführung
in Theorie und Praxis der Intelligenz-
prüfung. In:Arbeiten zur Psychologie,
Pädagogik und Heilpädagogik; hrsg.
v.Institut f.Pädagogik, Heilpädagogik
u. Angewandte Psychologie der Univ.
Freiburg, 3.Aufl. 1965.
61. Langdell, J.I.: Phenylketonuria.
Arch.gen.Psychiat.12 (1965), 363.

62. Lutz, P.: Biochemical monitoring of dietary treatment. In: Bickel, H., F.P. Hudson, L.J. Woolf (Hrsg.): Phenylketonuria and some other Inborn Errors of Amino acid Metabolism. Verlag G.Thieme, Stuttgart 1971, S. 258 ff.
63. Meyerhoff, H.: Leitfaden der klinischen Psychologie. Verlag E.Reinhard, München-Basel 1959, 315 S.
64. Meili, R.: Lehrbuch der psychologischen Diagnostik. 4. Aufl., Verlag H.Euber, Bern-Stuttgart 1961, 476 S.
65. Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Eine Einführung für Psychologen, Biologen und Mediziner. 3.Aufl., Verlag F.Deuticke, Wien 1960, 168 S.
66. Munro, T.A.: The genetics of phenylketonuria. Proc.7.Int.Genet.Congr.Univ.Press., (Cambridge 1939).
67. Penrose, L.S., Quastel, J.H.: Metabolic studies in phenylketonuria. Biochem.J.31 (1937), 266.
68. Raven, J.C.: Guide to Using the Coloured Progressive Matrices (Sets A, Ab, B), Dumfries 1960.
69. - Guide to the Standard Progressive Matrices (Sets A, B, C, D, and E), Dumfries 1960.
70. Reinert, G.: Entwicklungstests. In: Heiss, R., K.J. Groffmann, L. Michel (Hrsg.): Handbuch der Psychologie in 12 Bänden, Bd.6, S.280 ff. Verlag Dr.C.J.Hogrefe. Göttingen 1964.

71. Remplein, H.: Die seelische Entwicklung des Menschen im Kindes- und Jugendalter. 7.Aufl., München-Basel 1958.
72. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 2. Aufl., Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969.
73. Schmid-Rüter, Edla: Früherkennung und Diagnose der Phenylketonurie. D.Ä.68 (1971), 2377.
74. Schrappe, O.: Phenylketonurie. Med.D,ss. Hamburg 1949.
75. Steinborn, K.: Oligophrenie kombiniert mit Phenylketonurie. Mschr.Kinderhk.99 (1951), 84.
76. Stern, E.: Die Tests in der klinischen Psychologie. Verlag Rascher & Cie, Zürich 1954 und 1955.
77. Sutherland, Betty S., Umbarger, Barbara, Berry, Helen K.: The treatment of phenylketonuria. A decade of results. Amer.J.Dis.Child.111 (1969), 505.
78. Vandeman, P.R.: Termination of dietary treatment for phenylketonuria. Amer.J.Dis.Child.106 (1963), 492.
79. Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. 2.Aufl., Verlag H.Huber, Bern-Stuttgart 1961.
80. -, Hawik Handbuch. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. Verlag H.Huber, Bern-Stuttgart 1956.
81. Weinberg, W.: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jahresh.Verein f.vaterl.Naturk.in Württemberg 64 (1908), 368.

82. Wellek, A.: Die Wiederherstellung der Seelenwissenschaft im Lebenswerk Felix Kruegers.
Richard Meiner Verlag, Hamburg 1950.
83. - Das Problem der Exaktheit in der charakterologischen Diagnostik. Studium Generale, 5.Jg., Heft 7, 1952. (Neudruck in Nr. 87.)
84. - Das Problem des seelischen Seins. 2. Aufl., Westkulturverlag A.Hain, Meisenheim-Wien 1953.
85. - Ganzheitspsychologie und Strukturtheorie. 2. Aufl., Francke Verlag Bern 1969.
86. - Psychologie. 3. Aufl., Francke Verlag München 1971.
87. - Die Polarität im Aufbau des Charakters. 3. Aufl., Francke Verlag Bern-München 1966.
88. Werner, H.: Einführung in die Entwicklungspsychologie. 4. Aufl., Verlag J.A.Barth, München 1959.
89. White, B.D.: Phenylketonuria. In:Proceedings of international conference on inborn errors of metabolism. Dubrovnik 1966. Children's bureau publikation. U.S.Department of Health, Education and Welfare, Washington GP O 928-833 (1967), S.40.
90. Winer, B.J.: Statistical Principles in Experimental Design. McGraw-Hill, Seires in Psychology, Chap.7, 289, New York 1962.

91. Woolf, L.J.,
Griffiths, R.,
Moncrieff, A.,
Coates, S.,
Dillstone, F.:
The dietary treatment of phenyl-
ketonuria.
Arch.Dis.Childh.33 (1958), 31.
92. Wright, S.W.:
Search for phenylketonuric infants.
New Engl.J. of Med. 267 (1962),212.
95. Wright, St.W.:
Kein Anstieg der PKU-Häufigkeit
in der nächsten Generation zu
erwarten.
In: Medical Tribune, Ausgabe für
Deutschland, Jg.4, Nr.8a (1969), 30.

X. ANHANG

Verzeichnis der Abkürzungen

BHKT	Bühler-Hetzer Kleinkindertests
BNS	Blitz-Nick-Salaam
EA	Entwicklungsalter
EQ	Entwicklungsquotient
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
IA	Intelligenzalter
IQ	Intelligenzquotient
LA	Lebensalter
PKU	Phenylketonurie
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WETR	Wiener Entwicklungstestreihen
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

Tabelle 1a

Verteilung der diättherapierten phenylketonurischen
Kinder nach Lebensalter und Geschlecht

Lebensalter (Stand 1968)	Jungen	Mädchen	Gesamt
0;1 - 0;11	3	5	8
1;0 - 1;11	4	1	5
2;0 - 2;11	7	8	15
3;0 - 3;11	5	2	7
4;0 - 4;11	7	5	12
5;0 - 5;11	5	2	7
6;0 - 6;11	5	8	13
7;0 - 7;11	3	4	7
8;0 - 8;11	1	1	2
9;0 - 9;11	1	2	3
10;0 - 10;11	-	-	-
12;0 - 12;11	-	-	-
13;0 - 13;11	-	1	1
Summe	41	39	80

Die Gesamtzahl der diättherapierten phenylketonurischen Kinder beträgt 80. (41 Jungen; 39 Mädchen). Der Arithmetische Mittelwert der Altersgruppen beträgt 4;6 Jahre.

Tabelle 1b

Verteilung der unbehandelten Phenylketonuriker nach
Lebensalter und Geschlecht.

Lebensalter (Stand 1968)	männlich	weiblich	Gesamt
9 - 18 Jahre	2	2	4
21 -40 Jahre	2	2	4
Summe	4	4	8

Die Gesamtzahl der unbehandelten Phenylketonuriker beträgt 8. (4 männliche; 4 weibliche). Der Arithmetische Mittelwert der Altersgruppen beträgt 21 Jahre.

Tabelle 2 a

80 diätbehandelte phenylketonurische Kinder

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Erster und letzter EQ/IQ	Ände- rung EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	Biochemische Kontrolle, Bewertung
1	0;1	100 - 97	- 3	2 - 7	2;8	gut
2	0;1	100 - 125	+ 25	3 - 7	3;8	sehr gut
3	0;1	100 - 123	+ 23	1 - 7	1;8	gut
4	0;1	99 - 107	+ 8	2 - 5	2;6	sehr gut
60	0;1	96 - 102	+ 6	0 - 10	0;11	mäßig
10	0;1	109 - 106	- 3	6 - 8	6;9	gut
6	0;1	108 - 118	+ 10	3 - 2	3;3	gut
7	0;1	108 - 99	- 9	3 - 4	3;5	sehr gut
11	0;1	106 - n.b.		0 - 3	0;4	sehr gut
12	0;1	104 - 112	+ 8	1 - 8	1;9	gut
8	0;1	97 - 96	- 1	2 - 6	2;7	gut
9	0;1	82 - 89	+ 7	7 - 5	7;6	sehr gut
5	0;1	103 - 113	+ 10	2 - 6	2;7	sehr gut
52	0;1	100 - 107	+ 7	2 - 0	2;1	mäßig
53	0;1	100 - 125	+ 25	1 - 11	2;0	gut
76	0;1	99 - 90	- 9	0 - 6	0;7	mäßig
87	0;2	100 - 103	+ 3	0 - 3	0;5	gut
13	0;2	91 - 117	+ 26	4 - 5	4;7	sehr gut
68	0;2	75 - 116	+ 41	0 - 7	0;9	mäßig
14	0;2	67 - 110	+ 43	4 - 1	4;3	sehr gut
80	0;2	99 - 100	+ 1	0 - 1	0;2	sehr gut
61	0;3	90 - 103	+ 13	2 - 1	2;4	schlecht
15	0;3	67 - 81	+ 14	4 - 8	4;11	schlecht
48	0;3	60 - 71	+ 11	6 - 0	6;3	gut
74	0;3	70 - 85	+ 15	3 - 6	3;9	mäßig

n.b. = nicht bekannt

Tabelle 2a(Forts.)

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Erster und letzter EQ/IQ	Ände- rung EQ/IQ	Diät- dauer Jahr-/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	Biochemische Kontrolle Bewertung
77	C;3	86 - 105	+ 19	0 - 3	0;6	mäßig
16	0;5	82 - 84	+ 2	3 - 8	4;1	sehr gut
17	0;5	73 - 79	+ 6	3 - 0	3;5	mäßig
18	0;5	39 - 42	+ 3	6 - 3	6;8	schlecht
64	0;6	48 - 57	+ 9	0 - 11	1;5	sehr gut
19	0;7	63 - 57	- 6	1 - 11	2;6	gut
72	0;8	66 - 86	+ 20	2 - 2	2;10	mäßig
107	0;9	n.b.- 80		4 - 0	4;9	mäßig
20	0;10	66 - 87	+ 21	4 - 3	5;1	sehr gut
51	0;10	50 - 67	+ 17	0 - 7	1;5	mäßig
59	0;10	34 - 30	- 4	2 - 1	2;11	sehr gut
21	0;10	n.b.- 33		1 - 2	2;0	sehr gut
71	0;10	n.b.- 26		5- 5	6;3	schlecht
58	0;11	50 - 98	+ 48	4 - 10	5;9	sehr gut
108	1;0	n.b.- 40		4 - 0	5;0	-
22	1;0	50 - 60	+ 10	6 - 8	7;8	gut
25	1;1	51 - 83	+ 31	7 - 1	8;2	gut
24	1;1	45 - 90	+ 45	3 - 1	4;2	sehr gut
23	1;1	44 - 81	+ 37	3 - 10	4;11	sehr gut
26	1;2	49 - 69	+ 20	4 - 10	6;0	sehr gut
89	1;4	18 - 20	+ 2	0 - 4	1;8	-
27	1;5	26 - 17	- 9	4 - 10	6;3	-
54	1;5	76 - 97	+ 21	0 - 8	2;1	sehr gut
28	1;6	41 - 49	+ 8	1 - 4	2;10	-
105	1;6	n.b.- 60		5 - 3	6;9	-

n.b. = nicht bekannt

Tabelle 2a(Forts.)

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Erster und letzter EQ/IQ	Ände- rung EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	Biochemische Kontrolle Bewertung
29	1;7	14 - 23	+ 9	2 - 8	4;3	-
55	1;8	n.b. - 41		4 - 7	6;3	schlecht
30	1;9	50 - 78	+ 28	3 - 3	5;0	sehr gut
88	1;9	13 - 13		0 - 6	2;3	-
31	1;9	31 - 60	+ 29	4 - 10	6;7	sehr gut
33	1;10	46 - 27	- 19	2 - 2	4;0	gut
32	1;10	25 - 34	+ 9	2 - 7	4;5	-
34	1;10	60 - 74	+ 14	6 - 0	7;10	gut
63	1;11	60 - 71	+ 11	4 - 1	6;0	mäßig
50	1;11	n.b. - 50		2 - 1	4;0	sehr gut
75	2;0	64 - 60	- 4	1 - 3	3;3	sehr gut
78	2;0	n.b. - 56		7 - 10	9;10	-
65	2;2	65 - 36	- 29	6 - 8	8;10	schlecht
79	2;3	59 - 67	+ 8	0 - 3	2;6	sehr gut
36	2;3	50 - 60	+ 10	5 - 3	7;6	sehr gut
38	2;4	48 - 50	+ 2	6 - 11	9;3	mäßig
37	2;4	15 - 37	+ 22	5 - 1	7;5	sehr gut
39	2;5	45 - 37	- 8	4 - 2	6;7	mäßig
40	2;6	35 - n.b.		0 - 1	2;6	-
103	2;11	n.b. - 60		4 - 1	7;0	-
41	3;6	18 - 25	+ 7	2 - 0	5;6	gut
84	3;6	40		0 - 1	3;6	-
42	3;6	59 - 99	+ 40	3 - 0	6;6	sehr gut
73	3;6	23 - 22	- 1	1 - 10	5;4	gut
43	3;9	16 - 15	- 1	0 - 7	4;4	sehr gut

Tabelle 2a(Forts.)

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Erster und letzter EQ/IQ	Ände- rung EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	Biochemische Kontrolle Bewertung
44	4;5	40 - 60	+ 20	5 - 1	9;6	gut
45	5;0	20 - 18	- 2	2 - 3	7;3	sehr gut
56	5;0	67 - 101	+ 34	1 - 2	6;2	gut
46	5;9	7		0 - 1	5;10	-
47	7;8	54 - 52	- 2	5 - 5	13;1	mäßig

Tabelle 2 b

8 Unbehandelte Phenylketonuriker

Fall Nr.	Diagnose Lebens- alter	letzter IQ	Alter bei letztem Test Jahr/Monat	Geistiger Entwicklungsstand
49	5 Jahre	83 (Hawie)	18;6	Subnormale Intelligenz Sonderschule Erlernt in Anstalt Beruf.
102	5 Jahre	79 (Hawik)	10;11	Subnormale Intelligenz Volksschule Repetiert 3. Klasse
104	6 Jahre	-	-	Idiotie Anstalt Lebensalter 12 Jahre.
106	7 Jahre	-	-	Idiotie Anstalt Lebensalter 9 Jahre.
109	14 Jahre	61 (Hawie)	21;5	Debilität Sonderschule Ohne Beruf, zu Hause.
101	20 Jahre	-	-	Idiotie Anstalt Lebensalter 28 Jahre.
110	20 Jahre	-	-	Idiotie Anstalt Lebensalter 31 Jahre.
111	26 Jahre	-	-	Idiotie Anstalt Lebensalter 40 Jahre.

Tab. 4 :

VERGLEICH DER GEISTIGEN ENTWICKLUNG VON 33 DIÄTHERAPIERTEN
PHENYLKETONURISCHEN KINDERN MIT IHREN GESUNDEN GESCHWISTERN

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Letztge- messener EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	G e s u n d e Geschwister	
					IQ	Alter
7	0;1	80	5 - 10	5;11	94	12;0
9	0;1	88	9 - 8	9;9	112	17;8
52	0;1	90	5 - 2	5;3	106	5;5
112	0;1	92	2 - 2	2;3	105	3;6
137	0;1	97	1 - 9	1;10	101	13;10
123	0;1	98	1 - 4	1;5	97	13;3
53	0;1	100	4 - 9	4;10	100	8;9
6	0;1	105	6 - 0	6;1	105	8;11
117	0;1	107	1 - 8	1;9	98	7;6
3	0;1	112	4 - 8	4;9	106	6;4
5	0;1	114	5 - 1	5;2	98	9;8
126	0;1	132	2 - 6	2;7	125	5;11
68	0;2	87	3 - 2	3;4	92	18;6
80	0;2	99	2 - 5	2;7	89	10;1
14	0;2	103	7 - 0	7;2	103	9;0
116	0;2	103	1 - 5	1;7	91	9;8
48	0;3	78	7 - 6	8;3	92	3;11
125	0;3	115	2 - 9	3;0	112	5;1

Forts. Tabelle 4

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Letztge- messener BQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	G e s u n d e Geschwister	
					IQ	Alter
51	0;10	58	3 - 7	4;5	98	8;9
21	0;11	22	4 - 3	5;2	98	9;10
22	1;0	56	9 - 6	10;6	108	7;9
25	1;1	81	9 - 3	10;4	108	9;11
26	1;2	80	7 - 4	8;6	121	5;6
54	1;5	80	3 - 7	5;0	124	4;6
55	1;8	35	7 - 1	8;9	107	10;9
95	1;9	56	2 - 6	4;2	119	5;7
34	1;10	76	8 - 1	9;11	99	6;6
36	2;3	55	7 - 6	9;9	123	4;7
38	2;4	41	9 - 11	12;3	107	8;4
100	2;11	73	1 - 3	4;2	100	9;9
42	3;6	98	5 - 9	9;3	116	5;9
41	3;6	36	2 - 11	6;5	108	12;10
44	4;5	59	7 - 8	12;1	119	7;10

Tabelle 5

VERGLEICH DER GEISTIGEN ENTWICKLUNG VON
15 GESCHWISTERPAAREN MIT PHENYLKETONURIE

Fall Nr.	Diät- beginn Jahr/Mon.	Letztge- messener EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem Test Jahr/Mon.	Geistige Entwicklung
1 18	0;1 0;5	97 42	2 - 7 6 - 3	2;8 6;8	Normalentwicklung Idiotie
9 32	0;1 1;10	89 34	7 - 5 2 - 7	7;6 4;5	Normalentwicklung Idiotie (Anstalt)
2 104	0;1 Diagnose mit 6 J.,	125 unbehandelt	3 - 7	3;8	Normalentwicklung Idiotie (Anstalt)
10 103	0;1 2;11	106 60*	6 - 8 4 - 1	6;9 7;0	Normalentwicklung Debilität
13 29	0;2 1;7	117 23	4 - 5 2 - 8	4;7 4;3	Normalentwicklung Idiotie (Anstalt)
80 105	0;2 1;6	100 60*	1 - 6 5 - 3	1;8 6;9	Normalentwicklung Debilität
61 108	0;3 1;0	103 40	2 - 1 4 - 0	2;4 5;0	Normalentwicklung Idiotie (Lebenshilfe)
48 34	0;3 1;10	71 74	6 - 0 6 - 0	6;3 7;10	Debilität Debilität
17 107	0;5 0;9	79 80*	3 - 0 4 - 0	3;5 4;9	Entwicklungsrückstand Entwicklungsrückstand
19 106	0;7 Diagnose mit 7 J.,	57 unbehandelt	1 - 11	2;6	Debilität Idiotie (Anstalt)
20 45	0;10 5;0	87 18	4 - 3 2 - 3	5;1 7;3	Normalentwicklung Idiotie (Anstalt)
71 109	0;10 Diagnose mit 14 J.,	26 unbehandelt, 21;5	5 - 5	6;3 IQ 61	Idiotie (zu Hause) Debilität
25 46	1;1 5;9	83 7	7 - 1 0 - 1	8;2 5;10	Debilität Idiotie (Anstalt)
31 43	1;9 3;9	60 15	4 - 10 0 - 7	6;7 4;4	Debilität Idiotie (Anstalt)
65 101	2;2 Diagnose mit 20 J.,	36 unbehandelt	6 - 8	8;10	Imbezillität (Lebenshil- Idiotie (Anstalt) fe

* Schätzwert

Tab. 6 :

VORKOMMEN VON PKU BEI GESCHWISTERN
IN 83 FAMILIEN MIT INSGESAMT 210 KINDERN

Anzahl der Kinder in der Familie N=	Anzahl der Familien N=	Anzahl der Merkmals- träger N=	Anzahl der gesunden Kinder N=
1	18	je 1 18	- -
2	18	je 1 18	je 1 18
2	10	je 2 20	- -
3	13	je 1 13	je 2 26
3	9	je 2 18	je 1 9
4	6	je 1 6	je 3 18
4	1	je 2 2	je 2 2
4	3	je 3 9	je 1 3
5	3	je 1 3	je 4 12
7	1	je 3 3	je 4 4
8	1	je 2 2	je 6 6
	83	112	98

Tab. 7 :

Prüfung der Übereinstimmung der beobachteten Anzahl der
PKU Kinder mit dem auf Grund der Erbhypothese zu erwartenden
Wert der Aufspaltungszahlen nach dem Verfahren von BERNSTEIN

Familien- größe (s)	Anzahl der Merkmalsträger (r) 1 2 3			Gesamt- zahl d. Merkmals- träger n_s	Erwartungswert ($n_s \cdot E_s(r)$)	Varianz ($n_s \cdot V_s(r)$)
2	18	10	-	28	$28 \cdot 1,25 = 35,00$	5,2500
3	13	9	-	22	$22 \cdot 1,50 = 33,00$	8,2500
4	6	1	3	10	$10 \cdot 1,75 = 17,50$	5,6250
5	3	-	-	3	$3 \cdot 2,00 = 6,00$	2,2500
7	-	-	1	1	$1 \cdot 2,50 = 2,50$	1,1250
8	-	1	-	1	$1 \cdot 2,75 = 2,75$	1,3125
	40	21	4	65	$E(R) = 96,75$	$V(R) = 23,8125$

$E(R) = 96,75$ Erwartungswert bei 25% Häufigkeit = Mittlere Zahl
der Merkmalsträger

$R = 40 \cdot 1 + 21 \cdot 2 + 4 \cdot 3 = 94$ Beobachtete Anzahl der Merkmalsträger

$V(R) = 23,8125$ Varianz

$s = \sqrt{V(R)} = 4,8798$ Standardabweichung

$$n = \frac{(R - E(R))}{\sqrt{V(R)}} = \frac{2,75}{4,8797} = 0,5635$$

Die Wahrscheinlichkeit für diese oder eine noch größere Abwei-
chung des beobachteten Wertes von 94 von dem erwarteten Wert
96,75 beträgt 57%, d.h. beide Werte weichen statistisch nicht
signifikant voneinander ab.

Tab. 3 :

Prüfung der Übereinstimmung der beobachteten Anzahl der phenylketonurischen Kinder mit dem auf Grund der Erbhypothese zu erwartenden Wert der Aufspaltungszahlen nach der Probandenmethode von WEINBERG

$$p = \frac{R - N}{S - N} \quad \text{Schätzwert für die Aufspaltungszahl}$$

$$R = 94 \quad \text{Anzahl der beobachteten Merkmalsträger}$$

$$N = 65 \quad \text{Anzahl der untersuchten Familien}$$

$$S = 192 \quad \text{Anzahl aller beobachteten Kinder (abzüglich der Familien mit einem Kind)}$$

$$p = \frac{94-65}{192-65} = \frac{29}{127} = 22,83\%$$

$$s^2 = \frac{p \cdot (1-p)}{S - N} = \text{Quadrat des mittleren Fehlers}$$

$$s^2 = \frac{0,2283 \cdot 0,7717}{127} = 0,001387$$

$$s = \sqrt{s^2} = 3,73\% \quad \text{Standardabweichung}$$

$$\text{Schätzwert Aufspaltungszahl } 22,83\% \pm 3,73\%$$

Tab. 9 :

BEENDIGUNG DER DIÄTTHERAPIE BEI 16 SPÄT BEHANDELTEN PHENYLKETONURISCHEN KINDERN

IW-Werte bei Diätbeginn, während und nach Beendigung der Diät

Fall Nr.	Alter bei Diät- beginn Jahr/Mon.	Initial- EQ/IQ	Letzter EQ/IQ während Diät	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei Diätende Jahr/Mon.	Änderung des EQ/IQ innerhalb von Monaten nach Diätende				
					LA ¹ IA ²	Mon.	IQ	Änd.	LA ¹	IA ²
63	1;11	60 + 23	83	4 - 10	6;9 5;4	17	78 - 5	8;2	6;4	
25	1;1	51 + 32	83	7 - 1	8;2 6;9	39	81 - 2	10;4	8;5	
36	2;3	50 + 14	64	5 - 9	8;0 5;2	21	55 - 9	9;9	5;5	
38	2;4	48 + 2	50	6 - 11	9;3 4;7	24	50 - 0	11;3	5;8	
44	4;5	40 + 20	60	4 - 11	9;4 6;0	33	59 - 1	12;1	7;1	
22	1;0	50 + 8	58	8 - 11	9;11 5;9					
34	1;10	60 + 16	76	8 - 1	9;11 7;6					
47	6;8	51 + 12	63	4 - 0	10;8 6;7	55	47 -16	15;3	7;2	
78	2;0	- -	56	4 - 0	10;9 5;7	18	32 -24	12;3	6;2	
108	2;11	30 - 10	20	1 - 6	4;5 1;0	71	20 - 0	10;4	-	
21	0;10	30 - 8	22	4 - 4	5;2 1;2					
41	3;6	18 + 18	36	2 - 11	6;5 2;4					
39	2;5	45 - 8	37	4 - 2	6;7 2;5					
37	2;4	15 + 22	37	5 - 1	7;5 2;9	17	37 - 0	8;10	3;4	
55	1;8	41 - 5	36	5 - 11	7;7 2;9	14	35 - 2	8;9	3;0	
65	2;2	65 - 29	36	6 - 8	8;10 3;3	28	32 - 4	11;2	3;7	

¹Lebensalter²Intelligenzalter

Tab. : 10

THERAPIEBERFOLGE BEI 10 SPÄT BEHANDELTEN PHENYLKETONURISCHEN KINDERN
UNTER STRIKTER BIOCHEMISCHER KONTROLLE

Fall Nr.	Alter bei Diätbeginn Jahr/Mon.	Erster EQ und letzter IQ	Ände- rung EQ/IQ	Diät- dauer Jahr/Mon.	Alter bei letztem IQ Jahr/Mon.	Bioche- mische Kontrolle*
72	0;8	66 - 90	+ 24	3 - 9	4;5	gut
20	0;10	66 - 93	+ 27	5 - 10	6;8	sehr gut
58	0;11	50 - 98	+ 48	5 - 11	6;10	sehr gut
25	1;1	51 - 81	+ 30	8 - 6	9;7	gut
24	1;1	45 - 101	+ 56	4 - 6	5;7	sehr gut
23	1;1	44 - 80	+ 36	4 - 10	5;11	sehr gut
26	1;2	49 - 87	+ 38	6 - 4	7;6	sehr gut
31	1;9	31 - 73	+ 42	6 - 2	7;11	sehr gut
50	1;11	53 - 80	+ 27	4 - 11	5;10	sehr gut
42	3;6	59 - 98	+ 39	5 - 3	8;9	sehr gut

* sehr gut: etwa 74% aller Blutwerte liegen zwischen 1 und 3 mg/100 ml

gut: etwa 73% aller Blutwerte liegen zwischen 1 und 6 mg/100 ml

Tab. : 11

Korrelation von Entwicklungsquotienten (EQ) und Intelligenzquotienten (IQ) bei 24 Kindern mit Phenylketonurie
(Rangkorrelation nach C. Spearman)

Vpn.	Bühler-Metzer EQ	Rang- platz	Binet-Kramer IQ	Rang- platz	D	D ²
1	107	4	109	3	1	1
2	63	17	76	16	1	1
3	61	18	60	19	1	1
4	120	1	110	2	1	1
5	96	8	95	6,5	1,5	2,25
6	65	15,5	53	20	4,5	20,25
7	102	5	100	5	0	0
8	118	2	108	4	2	4
9	86	12,5	95	6,5	6	36
10	84	14	84	15	1	1
11	36	23	36	24	1	1
12	65	15,5	64	18	2,5	6,25
13	113	3	113	1	2	4
14	91	11	92	12	1	1
15	50	20,9	50	22	1,5	2,25
16	99	5	90	13	8	64
17	95	9,5	94	8,5	1	1
18	50	20,5	51	21	0,5	0,25

Forts. Tab . : 11

Vpn.	Bühler-Hetzer EQ	Rang- platz	Binet-Kramer IQ	Rang- platz	D.	D ²
19	86	12,5	87	14	1,5	2,25
20	97	6,5	93	10,5	4	16
21	59	19	66	17	2	4
22	95	9,5	94	8,5	1	1
23	47	22	45	23	1	1
24	97	6,5	93	10,5	4	16
					$\sum D^2 = 187,50$	

Berechnung des Korrelationskoeffizienten r_s

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot 187,50}{24(576 - 1)}$$

$$r_s = 1 - \frac{1125}{13800} = 1 - 0,0815$$

$$r_s = 0,9185$$

$$p < 0.001, \text{ krit. Wert } r_s \text{ } N=24 = 0,607$$

Tab. : 12

Regressionsanalyse von Entwicklungsquotienten (EQ) und
Intelligenzquotienten (IQ) bei 24 Kindern mit Phenylketonurie

Schätzung der Regressionsgeraden

$$\hat{y} (=IQ) = a_{yx} + b_{yx} x (=EQ)$$

Summen

$$\begin{array}{lll} \Sigma x = 1982 & \bar{x} = 82,58 & \\ \Sigma y = 1958 & \bar{y} = 81,58 & \\ \Sigma x^2 = 177086 & \Sigma y^2 = 171682 & \Sigma xy = 173996 \end{array}$$

Schätzung des Achsenabschnittes und des Regressionskoeffizienten

$$\begin{array}{ll} a_{yx} = 5,826 & s_{a_{yx}} = 4,065 \\ b_{yx} = 0,917 & s_{b_{yx}} = 0,0473 \end{array}$$

t - Test

$$t_{b_{yx}} = \frac{|b_{yx} - \beta_{yx}|}{s_{b_{yx}}} \quad t_{a_{yx}} = \frac{|a_{yx} - \alpha_{yx}|}{s_{a_{yx}}}$$

Prüfung auf $\beta_{yx} = 1$

$$\alpha_{yx} = 0$$

$$t_{b_{yx}} = \frac{0,0827}{0,0473} = 1,747 \quad p > .05, \text{krit. Wert } t_{FG=22} = 2,07$$

$$t_{a_{yx}} = \frac{5,826}{4,065} = 1,433 \quad p > .10, \text{krit. Wert } t_{FG=22} = 1,72$$

Tab.: 13a

Varianzanalyse nach R.A.Fisher, bezogen auf Initial-EQ/IQ-WerteGesamtzahl der Individuen aller Gruppen: $N = 61$ Zahl der Patienten der einzelnen Gruppen: $N_1 = 22$
 $N_2 = 11$
 $N_3 = 21$
 $N_4 = 7$ Zahl der Gruppen: $r = 4$

Gruppe	I	II	III	IV	
Diät- beginn	1.-3. Monat	4.-12. Monat	13.-36. Monat	37.-72. Monat	
	EQ/IQ	EQ/IQ	EQ/IQ	EQ/IQ	
	100	82	51	18	
	100	73	45	59	
	100	39	44	23	
	99	48	49	16	
	96	63	26	40	
	109	66	41	20	
	108	67	76	51	
	108	50	14		
	104	34	50		
	97	50	13		
	82	50	31		
	103		46		
	100		25		
	100		60		
	99		60		
	91		64		
	75		65		
	67		50		
	90		48		
	67		15		
	60		45		
	70				
$\sum X$	2025	622	918	277	$\sum X = 3793$
$\sum X^2$	191069	37348	46238	9191	$\sum X^2 = 283846$
$\bar{X}$	92,0	56,5	43,7	32,4	
s^2	222,71	217,67	305,41	304,83	
s	14,92	14,75	17,48	17,46	

Quadratsummen für Varianzanalyse nach R.A.Fisher,

Initial-EQ, IQ

$$\begin{aligned}
 \text{Total} &= \sum x^2 - (\sum x)^2/N = 283846 - (3793)^2 : 61 = \\
 &= 283846 - 14379849 : 61 \\
 &= 283846 - 235725,64 \\
 &= \underline{48120,36}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Zwischen} &= (\sum x_1)^2/N_1 + (\sum x_2)^2/N_2 + (\sum x_3)^2/N_3 + (\sum x_4)^2/N_4 \\
 &\quad - (\sum x)^2/N \\
 &= 186392,04 + 35171 + 40129,71 + 7\,361,29 - 235725,64 \\
 &= 269054,32 - 235725,64 \\
 &= 33328,68
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Innerhalb} &= \text{Total} - \text{Zwischen} = 48120,36 - 33328,68 \\
 &= \underline{14791,68}
 \end{aligned}$$

$$\text{FG : Zwischen} = r - 1 = 3$$

$$\begin{aligned}
 \text{Innerhalb} &= (N_1-1) + (N_2-1) + (N_3-1) + (N_4-1) = N - r \\
 &= 61 - 4 = 57
 \end{aligned}$$

$$\text{Total} = N - 1 = \underline{60}$$

Gesamtergebnis:

Art der Variation	Quadratsumme	FG	Mittl. Quadrat	F
Zwischen den Gruppen	33329	3	11109,5595	42,81...
Innerhalb der Gruppen	<u>14792</u>	<u>57</u>	259,5031	$p < .01$
Total	48120	60		(krit. Wert $F = 4,13$)

Tab. : 14

Prüfung der Varianzenhomogenität nach M.S. Bartlett

Initial-EQ/IQ

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{c} \left(57 \log MS_{\text{err}} - 21 \log 222,71 - 10 \log 217,67 \right. \\ \left. - 20 \log 305,41 - 6 \log 304,83 \right)$$

$$c = 1 + \frac{1}{3(4-1)} \left(\frac{1}{21} + \frac{1}{10} + \frac{1}{20} + \frac{1}{6} - \frac{1}{57} \right)$$

$$c = 1 + \frac{1}{9} (0,047619 + 0,1 + 0,05 + 0,16\bar{6} - 0,0175) \\ = 1 + \frac{0,346}{9} = 1 + 0,0385 = 1,0385$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{1}{57} (21 \times 222,71 + 10 \times 217,67 + 20 \times 305,41 + 6 \times 304,83)$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{1}{57} (4676,95 + 2176,73 + 6108,29 + 1829,71)$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{1}{57} \cdot 14791,68 = 259,50$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} (57 \times 2,414 - 21 \times 2,348 - 10 \times 2,338 \\ - 20 \times 2,485 - 6 \times 2,484)$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} (137,598 - 49,308 - 23,38 - 49,70 - 14,904)$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} \cdot 0,306 = 0,608$$

$$p > .80 \quad \text{krit. Wert } \chi^2_{FG=3} = 1,00.$$

Tab. : 15

Prüfung der Normalverteilung der Initial-EQ/IQ
in vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn

χ^2 - Test

Erwartete Häufigkeit	1,9	8,3	20,8	20,8	8,3	1,9	N=61
Beobachtete Häufigkeit	1,0	12,0	12,0	26,0	9,0	1,0	N=61

$$\chi^2 = \frac{(1,9-1,0)^2}{1,9} + \frac{(8,3-12,0)^2}{8,3} + \frac{(20,8-12,0)^2}{20,8}$$

$$\frac{(20,8-26,0)^2}{20,8} + \frac{(8,3-9,0)^2}{8,3} + \frac{(1,9-1,0)^2}{1,9}$$

$$\chi^2 = \frac{0,81}{1,9} + \frac{13,59}{8,3} + \frac{73,74}{20,8} + \frac{27,04}{20,8} + \frac{0,49}{8,3} + \frac{0,81}{1,9}$$

$$\chi^2 = 0,426 + 1,64 + 3,54 + 1,30 + 0,592 + 0,426 = 7,92$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } \chi^2_{\text{FG}=2} = 9,24$$

$$p < .20, \text{ krit. Wert } \chi^2_{\text{FG}=5} = 7,29.$$

Tab. : 16

Einzelvergleiche von Gruppen nach B.J. Winer

Initial-EQ/IQ

Gruppe I und II

$$F = \frac{(92-56,5)^2}{0,1363 \cdot 259,5} = \frac{35,5^2}{0,1363 \cdot 259,5} = \frac{1260,25}{0,1363 \cdot 259,5}$$

$$F = \frac{9242,08}{259,5} = 35,68$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 7,08.$$

Gruppe II und III

$$F = \frac{(56,5-43,7)^2}{0,1385 \cdot 259,5} = \frac{12,8^2}{0,1385 \cdot 259,5} = \frac{163,84}{0,1385 \cdot 259,5}$$

$$F = \frac{1185}{259,5} = 4,57$$

$$p < .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 4,00.$$

Gruppe III und IV

$$F = \frac{(43,7-32,4)^2}{0,1904 \cdot 259,5} = \frac{11,3^2}{0,1904 \cdot 259,5} = \frac{127,69}{0,1904 \cdot 259,5}$$

$$F = \frac{595}{259,5} = 2,3$$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 4,00.$$

Gruppe II und IV

$$F = \frac{(56,5-32,4)^2}{0,2358 \cdot 259,5} = \frac{24,1^2}{0,2358 \cdot 259,5} = \frac{581,01}{0,2358 \cdot 259,5}$$

$$F = \frac{2465}{259,5} = 9,55$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 7,08.$$

Tab.: 17a

Varianzanalyse nach R.A.Fisher, bezogen auf letzte BQ/IQ-WerteGesamtzahl der Individuen aller Gruppen: $N = 61$ Zahl der Patienten der einzelnen Gruppen: $N_1 = 22$ $N_2 = 11$ $N_3 = 21$ $N_4 = 7$ Zahl der Gruppen: $r = 4$

Gruppe	I	II	III	IV	
Diät- beginn	1.-3. Monat	4.-12. Monat	13.-36. Monat	37.-72. Monat	
	BQ/IQ	BQ/IQ	BQ/IQ	BQ/IQ	
	97	84	83	25	
	125	79	90	99	
	123	42	81	22	
	107	57	69	15	
	102	57	17	60	
	106	86	49	18	
	118	87	97	52	
	99	67	23		
	112	30	78		
	96	98	13		
	89	60	60		
	113		27		
	107		34		
	125		74		
	90		71		
	117		60		
	116		36		
	110		60		
	103		50		
	81		37		
	71		37		
	85				
$\sum x$	2292	747	1146	291	$\sum X = 4476$
$\sum x^2$	243282	55117	74928	17763	$\sum X^2 = 391090$
$\bar{x}$	104,2	67,9	54,6	41,6	
s^2	204,42	398,99	589,96	809,39	
s	14,29	19,97	24,28	28,44	

Quadratsummen für Varianzanalyse nach R.A.Fisher
End- $\Sigma Q_1/IQ$

$$\begin{aligned}
 \text{Total} &= \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2/N = 391090 - (4476)^2/61 \\
 &= 391090 - 26034576/61 \\
 &= 391090 - 328435,67 \\
 &= \underline{62654}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Zwischen} &= (\Sigma X_1)^2/N_1 + (\Sigma X_2)^2/N_2 + (\Sigma X_3)^2/N_3 + (\Sigma X_4)^2/N_4 - \\
 &\quad - (\Sigma X)^2/N \\
 &= 5253264 : 22 + 558909 : 11 + 1313316 : 21 \\
 &\quad + 8468137 - (4476)^2/61 \\
 &= 238784 + 50728 + 62538 + 12097 \\
 &= 364149 - 328435 \\
 &= \underline{35713}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Innerhalb} &= \text{Total} - \text{Zwischen} = 62654 - 35713 \\
 &= \underline{26941}
 \end{aligned}$$

$$FG : \text{Zwischen} = r - 1 = \underline{3}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Innerhalb} &= (N_1 - 1) + (N_2 - 1) + (N_3 - 1) + (N_4 - 1) = N - r = 61 - 4 \\
 &= \underline{57}
 \end{aligned}$$

$$\text{Total} = N - 1 = \underline{60}$$

Gesamtergebnis :

Art der Variation	Quadrat- summe	FG	Mittl. Quadrat	F
Zwischen den Gruppen	35713	3	11904,4296	25,18...
Innerhalb der Gruppen	<u>26941</u>	<u>57</u>	472,6498	$p < .01$
Total	62654	60		(krit. Wert $F = 4,13$)

Tab. : 18

Prüfung der Varianzenhomogenität nach M.S. Bartlett

End-BQ/IQ

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} \left(57 \log MS_{\text{err}} - 21 \log 204,42 - 10 \log 398,99 \right. \\ \left. - 20 \log 589,96 - 6 \log 809,39 \right)$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{1}{57} = (21 \times 204,42 + 10 \times 398,99 + 20 \times 589,96 + 6 \times 809,39)$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{1}{57} = (4292,82 + 3989,90 + 11799,20 + 4856,34)$$

$$MS_{\text{err}} = \frac{24838,26}{57} = 435,76$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} (57 \cdot 2,6392 - 21 \cdot 2,3105 - 10 \cdot 2,6010 - \\ - 20 \cdot 2,7774 - 6 \cdot 2,9082)$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} (150,434 - 48,521 - 26,010 - 55,548 - 17,449$$

$$\chi^2 = \frac{2,3026}{1,0385} \cdot 2,906 = 6,46$$

$$p > .05 \quad \text{krit. Wert } \chi^2_{FG=3} = 7,815.$$

Tab. : 19

Prüfung der Normalverteilung der End-BQ/IQ
in vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn

χ^2 - Test

Erwartete Häufigkeit	1,9	8,3	20,8	20,8	8,3	1,9	N=61
Beobachtete Häufigkeit	0,0	12,0	18,0	24,0	6,0	1,0	N=61

$$\chi^2 = \frac{(1,9-0,0)^2}{1,9} + \frac{(8,3-12,0)^2}{8,3} + \frac{(20,8-18,0)^2}{20,8}$$

$$+ \frac{(20,8-24,0)^2}{20,8} + \frac{(8,3-6,0)^2}{8,3} + \frac{(1,9-1,0)^2}{1,9}$$

$$\chi^2 = \frac{3,61}{1,9} + \frac{13,59}{8,3} + \frac{7,84}{20,8} + \frac{10,24}{20,8} + \frac{4,29}{8,3} + \frac{0,81}{1,9}$$

$$\chi^2 = 1,90 + 1,64 + 0,335 + 0,494 + 0,637 + 0,426$$

$$= 5,43$$

$$p > .30, \text{ krit. Wert } \chi^2_{FG=5} = 0,06$$

$$p < .50, \text{ krit. Wert } \chi^2_{FG=5} = 4,35.$$

Einzelvergleiche von Gruppen nach B.J. Winer

End-EQ/IQ

Gruppe I und II

$$F = \frac{(104,2-67,9)^2}{0,1363 \cdot 435,76} = \frac{36,3^2}{0,1363 \cdot 435,76} = \frac{1317,69}{0,1363 \cdot 435,76}$$

$$F = \frac{1317,69}{59,7} = \underline{22,0}$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 7,08.$$

Gruppe II und III

$$F = \frac{(67,9-54,6)^2}{0,1385 \cdot 435,76} = \frac{13,3^2}{0,1385 \cdot 435,76} = \frac{176,89}{60,4} = \underline{2,93}$$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 4,60$$

Gruppe III und IV

$$F = \frac{(54,6-41,6)^2}{0,1904 \cdot 435,76} = \frac{13^2}{83,0} = \frac{169}{83,0} = \underline{2,03}$$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/57} = 4,00.$$

Gruppe II und IV

$$F = \frac{(67,9-41,6)^2}{0,2358 \cdot 435,76} = \frac{26,3^2}{102,75} = \frac{691,69}{102,8} = \underline{6,73}$$

$$p < .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=2/57} = 4,00.$$

Tab. : 21a

- a) Vergleich Initial-End - EQ/IQ, gemittelt über alle Diätanfänge und Diäteeinstellungen

Varianzenhomogenität

$$F_{FG=60/60} = \frac{1027,12}{786,82} = 1,31$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=60/60} = 1,40$$

Mittelwertvergleich

$$t = \frac{(73,4 - 62,2)}{\sqrt{\frac{1027,12 + 786,82}{61}}} = \frac{11,2}{\sqrt{\frac{1813,94}{61}}} = \frac{11,2}{\sqrt{29,7}} = \frac{11,2}{5,45} = 2,31$$

$$p < .05, \text{ krit. Wert } t_{FG=120} = 1,98$$

- b) Vergleich Initial-End - EQ/IQ in vier Gruppen, unterteilt nach Diätbeginn

Varianzengleichheit

Gruppe I $F = \frac{222,7}{204,4} = 1,09$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=21/21} = 1,78$$

Gruppe II $F = \frac{217,7}{399} = 1,84$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=10/10} = 2,32$$

Gruppe III $F = \frac{305,4}{590} = 1,94$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=20/20} = 2,12$$

Gruppe IV $F = \frac{304,8}{809,4} = 2,66$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=6/6} = 3,05$$

Tab. : 21b

Mittelwertvergleiche, Initial-End-EQ/IQ

Gruppe I

$$t = \frac{104,2-92}{\sqrt{\frac{222,71+204,42}{22}}} = \frac{12,2}{\sqrt{\frac{427,13}{22}}} = \frac{12,2}{\sqrt{19,5}} = \frac{12,2}{4,42} = 2,75$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } t_{FG=42} = 2,71$$

Gruppe II

$$t = \frac{67,9-56,5}{\sqrt{\frac{217,67+398,99}{11}}} = \frac{11,4}{\sqrt{\frac{616,66}{11}}} = \frac{11,4}{\sqrt{56,1}} = \frac{11,4}{7,5} = 1,52$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } t_{FG=20} = 1,72$$

Gruppe III

$$t = \frac{54,6-43,7}{\sqrt{\frac{305,41+589,96}{21}}} = \frac{10,9}{\sqrt{\frac{895,37}{21}}} = \frac{10,9}{\sqrt{42,6}} = \frac{10,9}{6,5} = 1,68$$

$$p = .10, \text{ krit. Wert } t_{FG=40} = 1,68$$

Gruppe IV

$$t = \frac{41,6-32,4}{\sqrt{\frac{304,83-809,39}{7}}} = \frac{9,2}{\sqrt{\frac{1114,22}{7}}} = \frac{9,2}{\sqrt{159,90}} = \frac{9,2}{12,6} = 0,73$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } t_{FG=12} = 1,78$$

Tab. : 22

- c) Vergleich der Initial-EQ/IQ Gruppe III mit End-EQ/IQ Gruppe II sowie Initial-EQ/IQ Gruppe IV mit End-EQ/IQ Gruppe II

Varianzenhomogenität

Gruppe II-III

$$F = \frac{398,99}{305,41} \quad n=11 = 1,31 \quad n=21$$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=10/20} = 2,35$$

Gruppe III-IV

$$F = \frac{589,96}{304,83} \quad n=21 = 1,94 \quad n=7$$

$$p > .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=20/6} = 3,81$$

Mittelwertvergleich

Gruppe II-III

$$t = \frac{67,9-43,7}{\sqrt{\frac{11+21}{11 \cdot 21} \frac{10 \cdot 398,99 + 20 \cdot 305,41}{11 + 21 - 2}}} = \frac{24,2}{\sqrt{\frac{32 (398,99 + 610,82)}{231 \cdot 3}}}$$

$$= \frac{24,2}{\sqrt{\frac{32 \cdot 1009,81}{693}}} = \frac{24,2}{\sqrt{46,5}} = \frac{24,2}{6,82} = 3,54$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } t_{FG=30} = 2,75$$

Gruppe III-IV

$$t = \frac{54,6-32,4}{\sqrt{\frac{21+7}{21 \cdot 7} \frac{(20 \cdot 584,96 + 6 \cdot 304,83)}{(20+6)}}} = \frac{22,2}{\sqrt{\frac{28 (11799,20 + 1828,98)}{147 \cdot 26}}}$$

$$= \frac{22,2}{\sqrt{\frac{28}{3822} \cdot 13628,18}} = \frac{22,2}{\sqrt{100}} = 2,22$$

$$p < .05, \text{ krit. Wert } t_{FG=26} = 2,06$$

Tab. : 23

Vergleich der End-EQ/IQ von behandelten phenylketon-
urischen Kindern mit ihren gesunden Geschwistern

Varianzenhomogenität

Gesunde Geschwister - Gruppe I

$$F = \frac{179,76}{101,82} = 1,76$$

$p > .05$, krit. Wert $F_{FG=17/32} = 1,99$

Gesunde Geschwister - Gruppe II

$$F = \frac{437,53}{101,82} = 4,30$$

$p < .01$, krit. Wert $F_{FG=8/32} = 3,17$

Gesunde Geschwister - Gruppe III

$$F = \frac{515,07}{101,82} = 5,05$$

$p < .01$, krit. Wert $F_{FG=5/32} = 3,70$

Tab. : 24

Mittelwertvergleich mit dem t-Test nach B.L.Welch

Gesunde Geschwister - Gruppe I

$$t = \frac{105,5 - 100}{\sqrt{\frac{101,82}{33} + \frac{179,70}{18}}} = \frac{5,5}{\sqrt{30,85 + 10,00}} = \frac{5,5}{\sqrt{40,85}} = \frac{5,5}{6,38} = 0,86$$

$$FG = \frac{40,85^2}{\frac{30,85^2}{34} + \frac{10^2}{19}} - 2 = \frac{1660}{2,80+5,25} - 2 = \frac{1660}{33,25} - 2 = 50 - 2 = 48$$

$$FG = 48 \quad p > .20, \text{ krit. Wert } t_{FG=50} = 1,299$$

Gesunde Geschwister - Gruppe II

$$t = \frac{105,5 - 60,4}{\sqrt{\frac{30,85 + 437,53}{9}}} = \frac{45,1}{\sqrt{30,85 + 48,61}} = \frac{45,1}{\sqrt{79,46}} = \frac{45,1}{8,9} = 5,1$$

$$FG = \frac{79,46^2}{\frac{28,0 + 48,61^2}{10}} - 2 = \frac{6350}{28+236} - 2 = \frac{6350}{264} - 2 = 24 - 2 = 22$$

$$FG = 22 \quad p < .01, \text{ krit. Wert } t_{FG=22} = 2,819$$

Gesunde Geschwister - Gruppe III

$$t = \frac{105,5 - 60,3}{\sqrt{\frac{30,85 + 515,02}{6}}} = \frac{45,2}{\sqrt{30,85 + 85,85}} = \frac{45,2}{\sqrt{116,70}} = \frac{45,2}{10,8} = 4,15$$

$$FG = \frac{116,7^2}{\frac{28 + 85,85^2}{7}} - 2 = \frac{13600}{28+1050} - 2 = \frac{13600}{1078} - 2 = 12,6 - 2 = 10$$

$$FG = 11 \quad p < .01, \text{ krit. Wert } t_{FG=11} = 3,106$$

Vergleich der End-EQ/IQ von behandelten phenylketonurischen Kindern mit ihren spät behandelten phenylketonurischen Geschwistern.

Varianzenhomogenität

Gruppe I - II

$$F = \frac{313,95}{274,57} = 1,14$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=6/7} = 2,83$$

Gruppe III- IV

$$F = \frac{1041,7}{558,64} = 1,87$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } F_{FG=4/6} = 3,18$$

Mittelwertvergleich

Gruppe I-II

$$t = \frac{101,0-47,6}{\sqrt{\frac{8+7}{8 \cdot 7} \frac{17274,57+6 \cdot 313,95}{8+7-2}}} = \frac{53,4}{\sqrt{\frac{15}{56 \cdot 13} (1921,99+1883,70)}} =$$

$$t = \frac{53,4}{\sqrt{\frac{15 \cdot 3805,69}{56 \cdot 13}}} = \frac{53,4}{\sqrt{78,5}} = \frac{53,4}{8,74} = 6,12$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } t_{FG=13} = 3,01$$

Gruppe III-IV

$$t = \frac{61,1-36,2}{\sqrt{\frac{7+5}{7 \cdot 5} \frac{(6 \cdot 558,64+4 \cdot 1041,7)}{7+5-2}}} = \frac{24,9}{\sqrt{\frac{12}{35 \cdot 10} (3351,84+4166,80)}} =$$

$$t = \frac{24,9}{\sqrt{\frac{12}{350} \frac{7518,64}{1}}} = \frac{24,9}{\sqrt{244,0}} = \frac{24,9}{15,6} = 1,59$$

$$p > .10, \text{ krit. Wert } t_{FG=10} = 1,81$$

Tab. : 26

Dreiweg-Varianzanalyse

	Gruppe I, D1 Diätbeginn 1.-3.Monat		Gruppe II, D2 Diätbeginn 4.-12.Monat		Gruppe III, D3 Diätbeginn 13.-80.Monat	
	Initial- EQ/IQ	End- EQ/IQ	Initial- EQ/IQ	End- EQ/IQ	Initial- EQ/IQ	End- EQ/IQ
Gruppe I, K1	100	125	50	98	76	97
	91	117	66	87	45	90
Biochemische	103	113	82	84	44	81
Kontrolle	67	110	48	57	50	78
1-3 mg%	99	107	34	30	49	69
	108	99			31	60
"sehr gut"	82	89			50	60
					64	60
					15	37
					59	99
					20	18
					16	15
	n = 7	n = 7	n = 5	n = 5	n = 12	n = 12
Gruppe II, K2	100	125	50	60	52	83
	100	123	63	57	60	77
Biochemische	108	118			46	27
Kontrolle	104	112			40	60
4-6 mg%	109	106			18	25
	100	97			23	22
"gut"	97	96				
	57	71				
	n = 8	n = 8	n = 2	n = 2	n = 6	n = 6
Gruppe III, K3	75	116	66	86	60	71
	100	107	73	79	48	50
Biochemische	96	102	60	67	45	37
Kontrolle	99	90	39	42	53	52
> 6 mg%	70	85			65	36
	67	81				
"schlecht"	90	103				
	n = 7	n = 7	n = 4	n = 4	n = 5	n = 5

Tab. : 27

Dreiweg-Varianzanalyse, Mittelwerte

		D 1	D 2	D 3	Σ	gewog. Mittelwert
Initial- EQ/IQ	E 1	650/7 92,857	280/5 56,000	519/12 43,250	192,107	1449/24 60,4
	E 2	775/8 96,875	113/2 56,500	239/6 39,833	193,208	1127/16 70,4
	E 3	597/7 85,286	238/4 59,500	271/5 54,200	198,986	1106/16 69,1
End- EQ/IQ	E 1	760/7 108,571	356/5 71,200	764/12 63,667	243,438	1880/24 78,3
	E 2	848/8 106,000	117/2 58,500	294/6 49,000	213,500	1259/16 78,7
	E 3	684/7 97,714	274/4 68,500	246/5 49,200	215,414	1204/16 75,3
Σ		587,303	370,200	299,150	1256,653	
gew.Mittelwert Initial-EQ/IQ		2022/22 91,9	631/11 57,4	1029/23 44,7		
gew.Mittelwert End-EQ/IQ		2292/22 104,2	747/11 67,9	1364/23 59,7		
gew.Mittelwert Initial-End- EQ/IQ		4314/44 98,0	1378/22 62,6	2393/46 50,7		

Tab. : 28

Dreiweg-Varianzanalyse, Gesamtergebnis

Art der Variation	Quadrat-summen	FG	Mittleres Quadrat	F	p	krit.Wert
D	37182,45	2	18591,22	28,08	.01	5,18 _{FG=2/47}
K	353,88	2	176,94	0,27	-	
D x K	961,79	4	240,45	0,36	-	
Subjects within Groups Er 1	31112,37	47	661,97	Er 1	-	
I	2168,96	1	2168,96	37,33	.01	7,31 _{FG=1/47}
D x I	86,66	2	43,33	0,75	-	
K x I	627,60	2	313,80	5,40	.01	5,18 _{FG=2/47}
D x K x I	459,40	4	114,85	1,98	.05	2,61 _{FG=4/47}
I x subjects within groups Er 2	2730,98	47	58,11	Er 2		

Tab. : 29

Mittelwertvergleich, Simple-Main-Effects

Gruppe K1

$$F = \frac{1449^2}{24} + \frac{1880^2}{24} + \frac{3329^2}{48}$$

$$58,1$$

$$F = \frac{87483,38 + 147266,67 - 27080,02}{58,1} = \frac{3970,02}{58,1} = 66,6$$

$$p < .001, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/47} = 12,61$$

Gruppe K2

$$F = \frac{1127^2}{16} + \frac{1259^2}{16} - \frac{2386^2}{32}$$

$$58,1$$

$$F = \frac{79383,06 + 99067,56 - 177906,13}{58,1} = \frac{544,49}{58,1} = 9,37$$

$$p < .01, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/47} = 7,31$$

Gruppe K3

$$F = \frac{1106^2}{16} + \frac{1204^2}{16} - \frac{2310^2}{32}$$

$$58,1$$

$$F = \frac{76452,25 + 90601,00 - 166753,13}{58,1} = \frac{300,13}{58,1} = 5,17$$

$$p < .05, \text{ krit. Wert } F_{FG=1/47} = 4,08$$

Für die hilfreiche Unterstützung und wertvolle Anleitung bei der Durchführung meiner Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. A.Wellek zu besonderem Dank verpflichtet.

Für die Anregung zum Thema dieser Arbeit schulde ich Herrn Prof.Dr. H.Bickel Dank.

Herrn Dr.Dr. E.Lutz und Frau Dr.E.Schmid-Rüter danke ich für die biochemische Überwachung und Frau Dr. H.Schmidt und Frl. L.Schürle für die diätetische Überwachung der behandelten phenylketonurischen Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg.

Zu danken habe ich auch Herrn Dipl.-Psych. E.Röck am Psychologischen Institut der Universität Heidelberg und Herrn Dipl.-Math. J.Krüger am Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg für methodische Hinweise und technische Hilfe bei der statistischen Bearbeitung.

Silvia Grubel

Lebenslauf

- 30.12.1920 geboren in Berlin als Tochter des Prokuristen
Erich Klemm und seiner Ehefrau Lydia, geb.Grubel
- 1927 - 1937 Volksschule in Berlin und Mädchen-Mittel-
schule in Wuppertal-Elberfeld (Mittlere Reife)
- 1957 - 1959 Studium an der Höheren Fachschule für
Sozialarbeit in Wuppertal
- März 1959 Staatliches Examen als Wohlfahrtspflegerin
im Hauptfach Jugendwohlfahrtspflege
- 1959 - 1961 Studium am Institut für Psychagogik in
Heidelberg und Lehranalyse bei Prof.Pongratz,
Universität Heidelberg
- Juli 1960 Begabtenprüfung für die Zulassung zum Hoch-
schulstudium in Düsseldorf
- Oktober 1961 Examen als Psychagogin
- 1960 - 1964 Studium der Psychologie an der Karl-Ruprecht-
Universität Heidelberg
- Oktober 1961 -
Oktober 1964 Hilfsassistentin in der Beratungsstelle
des Psychologischen Institutes der Univer-
sität Heidelberg bei den Professoren L.Pon-
gratz und J.Rudert
- März 1963 Diplom-Psychologen-Vorprüfung
- Oktober 1964 Diplom-Psychologen-Hauptprüfung

Nov. 1964- Sept. 1967	Aufbau und Leitung der Erziehungsberatungs- stelle der Stadt Worms
1964 - 1967	Anleitung von Praktikanten der Pädagogischen Hochschule Worms und der Universität Mainz
ab März 1967	Psychologische Gutachtertätigkeit beim Landgericht Mainz
1966 - 1968	Studium der Psychologie und Anthropologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
ab Okt. 1967	Klinische Psychologin an der Universitäts- Kinderklinik Heidelberg, Direktor Prof. Dr. H. Bickel. Im Rahmen dieser Tätigkeit entstand die vorliegende Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren die
Professoren:

An der Universität Heidelberg: W. Ritter v.
Bayer, H. J. Gadamer, R. Kirchhoff, L. Pongratz,
J. Rudert, H. Schaefer;
an der Universität Mainz: Ilse Schwidetzky,
A. Wellek.

Allen meinen Lehrern, besonders Herrn
Prof. A. Wellek, bin ich zu großem Dank
verpflichtet.

